

氏名	服部 晋司
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第280号
学位授与年月日	平成19年3月22日
審査委員	主査 教授 山口 清次 副査 教授 杉本 利嗣 副査 教授 吉田 正人

論文審査の結果の要旨

肝硬変の治療法開発のためには肝線維化機構の解明が不可欠である。Hepatic stellate cell (HS細胞)は肝内Disse腔に存在し肝細胞の約15%を占め、肝の線維化に大きな役割を果たしている。これまで開発された抗線維化剤の一部は、直接間接的にHS細胞内のp38MAP kinase (p38)活性の調節に関わっている。そこで申請者らは、四塩化炭素で作製する肝硬変モデルに、p38抑制因子であるFR-167653 (FR)を投与して肝硬変の程度、HS細胞の活性化評価を行った。細胞内のp38活性化の評価をするために、細胞内のリン酸化されたp38の比率 (pp38/p38)、Smad4、TIMP-1の免疫染色、*Runx2*のmRNAをRT-PCR解析を行った。その結果、FR投与群では投与量に応じて線維化の抑制効果がみられ、またHS細胞内でpp38、Smad4、TIMP-1の合成抑制、*Runx2*のmRNA発現抑制効果がみられた。すなわち肝の線維化にp38が関与していること、FRがp38系を介したシグナル伝達を抑制して肝線維化を抑制することが明らかになった。本研究成果は肝硬変の治療法開発に貢献するところが大きい。