

氏 名 SANCHEZ SILES ALVARO ADOLFO
学位の種類 博士（医学）
学位記番号 甲第343号
学位授与年月日 平成23年1月19日
審査委員 主査 教授 藤田 委由
副査 教授 齊藤 洋司
副査 教授 足立 経一

論文審査の結果の要旨

Wilson病による急性肝障害は銅過剰状態によって誘導される酸化ストレスが主な原因と考えられているが、現時点では肝移植以外に有効な治療法はない。ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（peroxisome proliferator activated receptor, PPAR）のサブタイプの一つであるPPAR β/δ は酸化ストレスや炎症による細胞障害を抑制する効果があると報告されているものの、銅依存性の肝障害に対する抑制効果については明らかではない。申請者らはマウスを用いた*in vivo*の実験と肝癌細胞株を用いた*in vitro*の実験により、この点について明らかにすることを目的として研究を行った。マウスに10mg/kgの銅を3日間腹腔内投与し、急性肝障害モデルを作成し、肝障害の程度を組織学的所見、血中ALT値、炎症性サイトカイン発現量、酸化ストレスマーカー（8-OH-2-dG）の発現量を用いて評価し、PPAR β/δ agonist (GW0742) およびPPAR β/δ antagonist (GSK0660)による効果を検討したところ、銅による肝障害はGW0742により有意に抑制され、GSK0660によって増悪を認めた。次いで、肝癌細胞株（HepG2）を用いてその詳細な機序を評価した。銅投与により誘導される活性酸素種（reactive oxygen species, ROS）の活性化はGW0742によって有意に抑制され、またPPAR β/δ のtransfectionによる強制発現によっても同様にROSの抑制効果が得られた。さらに、銅によるアポトーシスの誘導に重要な因子と考えられるFAS ligandの発現およびアポトーシス実行蛋白であるCaspase 3/7の発現もGW0742によって抑制された。これらの成績はPPAR β/δ の活性化が肝臓における銅依存性のROSの産生、炎症性サイトカインおよびアポトーシスの誘導を抑制することを示唆するものであり、Wilson病による急性肝障害の病態の解明およびPPAR β/δ agonistによる新規治療への臨床応用も期待される極めて有用な研究成績であると考えられる。