

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態修復医学講座 肝胆膵・移植外科学分野	氏 名	松田 明敏
審 査 委 員	主 査 竹井 謙之 副 査 ガバザ エステバン 副 査 吉田 利通		

(学位論文審査結果の要旨)

Comparative Study on the Cytoprotective Effects of Activated Protein C Treatment in Nonsteatotic and Steatotic Livers under Ischemia-Reperfusion Injury

著者等は論文において下記の内容を述べている。

活性化プロテインC (APC)は正常肝における虚血再灌流傷害 (IRI) を抑制するとされているが, APC が脂肪肝での IRI を抑制するかは明らかでない。松田等は, 脂肪肝 IRI での APC の効果を明らかとするため, 脂肪肝での IRI と正常肝での IRI において APC の効果を比較検討した。

【方法】通常食 (ND) と高脂肪食 (HD)を9週間与えたマウスを, control 群と APC 投与群とに分け, 肝の70%を60分間虚血後再還流する IRI モデルを作成し, 再還流後4時間(h), 24hに肝傷害や炎症細胞浸潤の程度, AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK)の活性化を比較した。また in vitro での APC 投与の効果を検討するため, 脂肪肝マウスから採取した初代培養肝細胞を H_2O_2 存在下で培養し, APC を投与しない control 群と APC 投与群とで24時間後の生存率, 細胞内 ATP の量, AMPK の活性化を比較した。

【成績】ND マウスでは APC の投与は4hにおいて AST, ALT や炎症細胞浸潤を有意に減少させた。一方, HD マウスでは APC は24hにおいて AST, ALT や炎症細胞浸潤を有意に減少させた。また ND マウスでは APC は内皮傷害を抑制したが, HD マウスではその効果は得られなかった。ND マウスでは, APC は AMPK のリン酸化に影響を与えなかったが, HD マウスでは APC 投与で AMPK のリン酸化が有意に上昇した。In vitro では APC を加えると肝細胞の生存率が有意に高くなり, AMPK のリン酸化が増加し, 細胞内の ATP も増加していた。

以上から松田等は, 正常肝IRIにおいて, APCは早期の肝傷害を抑制し, その効果は炎症細胞浸潤や内皮細胞傷害の抑制を通じて発揮され则认为られるとし, 一方脂肪肝IRIにおいては, APCは晩期のIRIを軽減し, その効果には炎

症細胞浸潤の抑制に加え、AMPKの活性化を通じたATP代謝経路が関係すると考えられると結論付けた。

以上のように、正常肝と脂肪肝における虚血再灌流傷害における APC の細胞保護効果を比較し、脂肪肝において AMPK の活性化を通じた APC の肝細胞保護効果を示し、脂肪肝虚血再灌流傷害に対する APC の治療効果を示した初めての報告であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

BioMed Research International, Volume 2015, Article ID 635041, 13 pages

Received 17 December 2014; Accepted 17 April 2015 (in press).

**Akitoshi Matsuda, Naohisa Kuriyama, Hiroyuki Kato, Akihiro Tanemura,
Yasuhiro Murata, Yoshinori Azumi, Masashi Kishiwada, Shugo Mizuno,
Masanobu Usui, Hiroyuki Sakurai, and Shuji Isaji**