

氏名	箱 田 知 美
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 号
学位授与の日付	平成16年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	A Crucial Role of Hepatocyte Nuclear Factor-4 Expression in the Differentiation of Human Ductular Hepatocytes (ヒト偽胆管の分化におけるHNF-4発現の重要な役割)
論文審査委員	教授 小出 典男 教授 吉野 正 教授 許 南浩

学位論文内容の要旨

偽胆管は肝細胞と胆管上皮細胞（以下 BEC）の両者に分化しうる前駆細胞と提唱されている。我々は偽胆管における肝細胞核因子(以下 HNF)の、分化の過程での発現を検討した。肝細胞は HNF-1、-4 α 、-3 β 、C/EBP α を核に発現し、BEC は HNF-1 を発現していたが HNF-4 α は発現していなかった。このことは HNF-4 α が成熟肝細胞の表現型の維持に重要なことを示している。偽胆管は、腺様または胆管様形態の ductular cells と、BEC と肝細胞の中間的形態の ductular hepatocytes に分類される。両者は共に HNF-4 α を発現するが、核への局在は ductular hepatocytes で強く認められた。ductular hepatocytes における HNF-4 α の mRNA を laser capture microdissection 法により細胞レベルで確認した。また再生肝細胞では HNFs は核に強く発現していたが、壊死肝の残存肝細胞での発現は少ないか細胞質に局在していた。以上より、HNF-4 α は成熟肝細胞への分化と表現型の維持に重要であり、HNFs の核への局在がその機能発現に重要であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は広範な肝壊死の際に出現する偽胆管が、胆管上皮細胞と肝細胞の両方に分化する能力がある可能性を示した研究である。肝の発生や分化は連続した肝特異的遺伝子発現により調節されており、前駆細胞が肝細胞に分化する際には HNFs の発現が重要であると考えられている。そこで劇症肝炎後に生体部分肝移植を受けた患者の肝生検組織および死亡例では剖検組織を対象として、偽胆管における HNF-1, HNF-4 α 、HNF-3 β 、C/EBP α の発現を免疫組織化学的手法により検討した。偽胆管には肝の発生時に認められると同様の HNFs 遺伝子発現が認められ、特に肝細胞への分化に対する HNF-4 α の発現に関して重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。