

氏名	有 木 則 文
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9月30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	Activated T Cells and Soluble Molecules in the Portal Venous Blood of Patients with Cholestatic and Hepatitis C Virus-positive Liver Cirrhosis. Possible Promotion of Fas/FasL-mediated Apoptosis in the Bile-duct Cells and Hepatocyte Injury (胆汁うっ滞性並びにHCV陽性肝硬変症例の門脈血中における活性化T細胞と可溶性分子：胆管上皮細胞並びに肝細胞のFas/FasLシステムによるアポトーシス死への関与)
論文審査委員	教授 加藤 宣之 教授 白鳥 康史 助教授 野口 雄司

学位論文内容の要旨

小児胆汁うっ滞性肝硬変と成人HCV陽性肝硬変を対象とし、開腹時、門脈血と右房血を採血し、T cell subsetsと各種サイトカインレベルをFlowcytometryとELISAを用いてそれぞれ測定した。小児、成人の開腹症例で、肝硬変のない症例を対照群とした。その結果、胆汁うっ滞性肝硬変においては、右房血に比し、門脈血中のNKT cell比率、IL-6/IL-18は有意に高値であった。また、成人HCV陽性肝硬変においては門脈血中のNKT/memory/Fas+Tcell比率、IL-6/soluble Fasは有意に高値を示した。これらのことから、肝硬変による門脈圧亢進により、消化管においてNKT/T cellの活性化が引き起こされ、肝においてFas/FasL (Fas ligand)を介したアポトーシスによる胆管上皮細胞と肝細胞死がそれぞれ惹起され、肝障害がさらに進行するという【positive feedback system】の存在が示唆された。また、前者においてはIL-6が、後者においてはIL-6/sFasが消化管において産生され、門脈圧亢進による消化管障害(portal hypertensive enteropathy)によって引き起こされる肝障害の進展を抑止する生体防御機構としての【negative feedback system】も作動していることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は小児胆汁性うっ滞性肝硬変症例と成人 HCV 陽性肝硬変症例を対象とし、開腹時に門脈血と右房血をそれぞれ採取し、フローサイトメトリーとELISA法を用いて、T/NK/NKT細胞比率とサイトカインなどの可溶性因子を測定した。その結果、肝硬変による門脈圧亢進により消化管において、前者の症例ではNKT細胞の活性化とIL-18の産生高進が認められ、後者の症例ではNKTとmemory/Fas+T細胞の活性化が認められた。これらの結果から、Fas/FasLシステムを介したアポトーシスにより肝障害を進行させる機構の存在や、それを阻止する生体防御機構の存在が示唆された。症例数が少ないことから、更なる検討が必要不可欠ではあるが、本研究は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。