

氏名	寺 田 亮
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	Stromal Cell-Derived Factor-1 from Biliary Epithelial Cells Recruits CXCR4-Positive Cells: Implications for Inflammatory Liver Diseases (胆管上皮細胞から分泌されるStromal Cell-Derived Factor-1は CXCR4陽性細胞を誘導する:炎症性肝疾患との関連)
論文審査委員	教授 小出 典男 教授 加藤 宣之 教授 吉野 正

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Stromal Cell-Derived Factor-1(SDF-1)は胎児肝での造血に重要な働きをしているケモカインであるが、出生後の機能は明らかでない。我々は SDF-1 とその受容体である CXCR4 の機能を検討した。対象はウイルス性肝炎・肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎の患者を含む計 75 名である。その結果、SDF-1 は健常者に比べて肝疾患患者の胆管上皮細胞で発現が亢進しており、小葉間胆管・隔壁胆管・増生した細胆管での発現が認められた。Laser Capture Microdissection および RT-PCR 法を用いて、単一の胆管上皮での SDF-1 mRNA の発現も確認された。また血清 SDF-1 濃度は健常者に比べて肝疾患患者で有意に高値であった。フローサイトメトリーを用いたリンパ球の CXCR4 発現解析では、肝浸潤リンパ球の大部分が CXCR4 を発現しており、末梢血リンパ球に比べて肝浸潤リンパ球で有意にその発現が亢進していた。これらの結果から胆管上皮における SDF-1 の産生亢進が病的肝における CXCR4 陽性炎症細胞の誘導に重要な役割を果たしていることが示唆された。SDF-1/CXCR4 の相互反応を制御することにより炎症性肝疾患治療に役立つ可能性がある。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は胎児肝における造血やB細胞系の成熟に必須のケモカインである SDF-1 とそのレセプターである CXCR4 の発現を炎症性肝疾患で検討した研究である。炎症性肝疾患患者の生検肝組織では SDF-1 はその mRNA と遺伝子産物がともに胆管上皮細胞でのみ発現していた。CXCR4 の発現は門脈域に浸潤した T および B 細胞系リンパ球に認められたが、ウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎などの疾患による差異は認められなかった。このことから SDF-1/CXCR4 は、門脈域へのリンパ球浸潤や疾患特異性に関連しない肝臓における炎症病態形成に関与する可能性があるとの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。