

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第2349号 氏名 渡邊 利史
論文審査担当者 主査 大井 章史 印
副査 金子 周一 印
中沼 安二 印

学位請求論文

題 名 Sodium valproate blocks the transforming growth factor(TGF)- β 1 autocrine loop and attenuates the TGF- β 1-induced collagen synthesis in a human hepatic stellate cell line

掲載雑誌名 INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE
第28巻第6号 919頁～925頁
平成23年12月掲載

肝において線維化に最も関与するのは肝星細胞(伊東細胞)であると言われており、transforming growth factor- β 1(TGF- β 1)はその主要因子である。ヒストン蛋白のアセチル化やDNAのメチル化などの修飾は転写調節機構のひとつであり、近年、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬(HDAC inhibitor)がTGF- β 1シグナルを阻害し、腫瘍新生や臓器の線維化を抑制するという報告が散見されている。本研究では、HDAC inhibitorの一種であり、既に抗てんかん薬や鎮痛補助薬として使用されているバルプロ酸(VPA)がTGF- β 1による肝星細胞(HSC)の活性化を抑制しうるかを検討した。まず、ヒトHSC培養株(Li90)を用いて、TGF- β 1の添加とVPAの付加による活性化に対する変化を、形態変化と α SMAの発現を指標として評価した。次いで、線維化の指標として、I型コラーゲン蛋白の発現を同様の条件下でWestern blot法により評価した。また、TGF- β 1の細胞内シグナル伝達物質であるSmad蛋白のリン酸化をWestern blotで評価した。その結果、3ng/mlのTGF- β 1添加により、HSCは紡錘形の筋線維芽細胞様の形態に変化し、コントロール群よりも α SMAの発現が亢進していることから、TGF- β 1の添加によりLi90の活性化が促進されたことが確認されたが、1mMのVPA付加により形態変化および α SMAの発現は抑制された。I型コラーゲン蛋白の発現はTGF- β 1の添加により増強したが、VPAの添加により有意に抑制された。Smad蛋白に関しては、TGF- β 1添加によりそのリン酸化が亢進するが、VPAによりこのリン酸化は抑制されていた。以上より、VPAはSmad蛋白のリン酸化抑制というepigeneticな作用によってTGF- β 1によるHSCの活性化を阻害し、肝線維化の進展を抑制しうると推察された。

本論文は、バルプロ酸の肝星細胞に対する抑制効果を検討した基礎的研究であり、実臨床での条件を想定している点からも有意義であると考えられ、学位授与に値するものと評価された。