

学位授与番号	甲第 1674 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日
氏名	尾崎 聡
学位論文題目	Diffuse expression of heparan sulfate proteoglycan and connective tissue growth factor in fibrous septa with many mast cells relate to un-resolving hepatic fibrosis of congenital hepatic fibrosis (先天性肝線維症の進行性肝線維化には多くの肥満細胞を伴った線維性隔壁内においてびまん性に発現するヘパラン硫酸プロテオグリカンと結合組織成長因子が関与する)
論文審査委員	主査 教授 金子 周一 副査 教授 三輪 晃一 教授 佐藤 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

先天性肝線維症 (CHF) は常染色体劣性多嚢胞性腎疾患でみられる肝胆管病変である。CHF の胆管病変については多くの研究がなされてきたが進行性肝線維化の分子機構は不明である。本研究では CHF における線維化関連細胞および分子の役割と意義を他の線維性肝疾患との比較において検討した。活性化肝星細胞 (activated-HSC) は α -smooth muscle actin (α -SMA) を発現し、肝疾患における細胞外基質 (ECM) 過剰沈着の主な原因細胞である。同じく α -SMA を発現する myofibroblast (MF) は線維性門脈/隔壁に見られ、activated-HSC と同起源の細胞であると考えられている。Connective tissue growth factor (CTGF) は線維性病変において過剰発現し、MF 増殖と ECM 産生を刺激する。heparan sulfate proteoglycan (HSPG) は成長因子のレセプターやリザーバーとして働く重要な補因子である。一方、mast cell (MC) が胆管線維化病変に関連しているという報告もある。本研究では 7 例の CHF 肝、対照として 74 例 (慢性ウイルス性肝炎 (CVH)、アルコール性肝線維症/肝硬変 (AF/C) 等) の肝を用いた。1. elastica van Gieson 染色では CHF の門脈/隔壁線維化は成熟した密な collagen 線維より成り、他肝疾患と比較して elastin 線維が希薄であった。2. 抗 HSPG, CTGF 抗体の免疫染色は CHF の線維性門脈/隔壁にびまん性に陽性であり、CVH や AF/C においては肝実質周囲に陽性であった。HSPG, CTGF の *in situ* hybridization では CHF, 他肝疾患共に免疫染色陽性部位の単核細胞や血管内皮細胞に mRNA の発現を認めた。3. 抗 α -SMA 抗体の免疫染色では門脈/隔壁 MF が CHF では軽度から中等度、CVH や AF/C では中等度から高度に出現していた。activated-HSC は CVH や AF/C では多数存在していたが CHF では乏しかった。4. 抗 MC tryptase 抗体の免疫染色では MC は CHF の線維性門脈/隔壁に多数存在し、その数は CVH や AF/C に比し有意に多かった。結論として、CHF の線維性門脈/隔壁にはびまん性に多くの HSPG が沈着し、CTGF 等の線維化関連サイトカインがリザーブされていることが進行性肝線維化の原因であると思われた。さらに、主な ECM 産生細胞である activated-HSC や MF の分布密度が CVH や AF/C とは異なっていること、MC が門脈域/隔壁に多く存在していることも CHF の特異な線維性門脈/隔壁の形成に関与していることが示唆された。

以上、本論文は線維化に関連する細胞および物質の多角的な分析により、CHF の進行性線維化における特徴的な現象を明らかにしたものであり、学位論文に値する研究として評価された。