

学位授与番号	甲第1566号		
学位授与年月日	平成15年3月25日		
氏名	北村和哉		
学位論文題目	Pathogenic Roles of Tumor Necrosis Factor Receptor p55-Mediated Signals in Dimethylnitrosamine-Induced Murine Liver Fibrosis (ジメチルニトロサミン誘発マウス肝線維症における腫瘍壊死因子受容体 p55を介するシグナルの役割)		
論文審査委員	主査	教授	中尾 眞 二
	副査	教授	中沼 安 二
		教授	馬 淵 宏

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) は肝の炎症や再生、細胞死などに関与していると報告されているが、肝線維化における作用は明らかでない。TNF- $\alpha$ の作用は 55kd、75kd の 2 種類のレセプターを介して引き起こされ、55kd TNF レセプター (TNFRp55) が TNF の主たるレセプターとして機能する。今回、TNFRp55 の遺伝子を欠損させたマウス (TNFRp55-KO マウス) を用いて、肝線維化における TNF- $\alpha$ /TNFRp55 シグナルの役割を検討した。

野生型マウス (WT マウス) 及び TNFRp55-KO マウスを用いた。肝線維症はジメチルニトロサミン (DMN) を腹腔内に投与することにより誘発した。

WT マウスにおいては DMN 投与 1 週間後より肝への炎症細胞浸潤を認め、2、4 週後で著明な炎症細胞浸潤を認めた。一方、TNFRp55-KO マウスでは細胞浸潤が低下していた。免疫組織学的検討では、浸潤細胞の大半はクッパー細胞であった。TNFRp55-KO マウスでは 1、2、4 週間後全てでクッパー細胞の浸潤が有意に抑制されていた。肝線維化の程度を検討したところ、WT マウスでは DMN 投与 1 週間後より線維化を認め、2、4 週後で顕著となった。TNFRp55-KO マウスでは線維化が抑制されていた。次にサイトカインの発現を PCR 法で検討したところ、TNFRp55-KO マウスで、TNF- $\alpha$  および単球走化蛋白-1 (MCP-1) の発現が有意に抑制されていた。蛍光免疫染色では、WT マウスで DMN 投与後に TNF- $\alpha$  陽性クッパー細胞の増加を認めたが、TNFRp55-KO マウスではこの増加が有意に抑制されていた。さらに WT マウスでは主要なコラーゲン産生細胞である活性化肝星状細胞が増加していたが、TNFRp55-KO マウスではその増加が有意に抑制されていた。

DMN 誘発マウス肝線維症モデルにおいて、TNFRp55-KO マウスでは、WT マウスに比し肝への炎症細胞浸潤並びに肝線維化が有意に抑制されていた。TNFRp55-KO マウスで炎症細胞浸潤が抑制された理由として、TNF- $\alpha$  で誘導される MCP-1 の発現が低下したことが考えられた。さらに浸潤細胞が TNF- $\alpha$  を産生することによって、TNFRp55 を介し浸潤細胞自身や肝星状細胞が活性化されることが示唆された。本研究は TNF/TNFRp55 シグナルが肝線維症の新しい治療標的に成りうることを示唆した労作であり、学位に値すると評価された。