

学位授与番号	医博乙第1502号		
学位授与年月日	平成11年10月20日		
氏名	小 浦 隆 義		
学位論文題目	Investigation of Albumin-Synthesizing Ability in Rat Cirrhotic Liver-Derived Hepatocytes Using Primary Hepatocyte Culture (初代肝細胞培養法を用いたラット肝硬変由来肝細胞におけるアルブミン産生能の検討)		
論文審査委員	主 査	教 授	馬 淵 宏
	副 査	教 授	中 沼 安 二
		教 授	中 尾 眞 二

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

肝硬変では正常肝に比し総肝細胞数が減少しているにもかかわらず、代償期の肝硬変症例では血清アルブミン値が正常に保たれていることがよく経験される。そこで、本研究では肝硬変における肝細胞の血清アルブミン調節機構を明らかにするためにラット肝硬変モデルを用い個々の肝細胞におけるアルブミン産生能の検討を行った。

Wister系雄ラットに、furfuralを20週間経口投与し肝硬変モデルを作製した。NIH Imageを用い画像解析を行い総肝細胞数を測定した。初代培養肝細胞の分離にはコラゲナーゼ灌流法を用いた。血清アルブミン値及び初代培養肝細胞の培養上清中分泌アルブミン濃度をELISA法を用いて測定した。Northern blot法を用いて肝組織及び初代培養肝細胞のアルブミン mRNA の発現を比較した。さらに、アルブミン遺伝子のプロモーター領域を用いて初代培養肝細胞におけるアルブミン遺伝子の転写活性を測定した。

肝硬変の総肝細胞数は正常肝のそれより有意に低下していた ( $8.09 \pm 0.55$  vs.  $18.3 \pm 0.46$  number ( $\times 10^8$ ) / liver ;  $p < 0.05$ )。しかし、肝硬変の血清アルブミン値及び肝組織のアルブミン mRNA 発現量は正常肝のそれらと差異を認めなかった。初代培養肝細胞においてはアルブミン mRNA の発現、アルブミンの分泌量及びプロモーター活性ともに肝硬変は正常肝より明らかに亢進していた (分泌量:  $20.2 \pm 5.1$  vs.  $1.2 \pm 0.9$  pg per cell ;  $p < 0.05$ , プロモーター活性:  $12.2 \pm 3.4$  vs.  $2.3 \pm 0.5$  ;  $p < 0.01$ )。

本ラット肝硬変における総肝細胞数は減少していたが、血清アルブミン値は保たれ個々の肝細胞において transcription レベルでアルブミン産生能が亢進していた。このことから、代償期の肝硬変において個々の肝細胞でのアルブミン産生能が亢進することにより、血清アルブミン値が保たれている可能性が示唆された。

本研究は肝硬変におけるアルブミン産生の機序に新たな知見を示し、肝臓病学の発展に貢献した労作と考えられた。