

氏名(本籍)	石木佳英(岐阜県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 277 号
学位授与日付	平成 6 年 3 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Direct evidence that hepatocyte growth factor is a hepatotropic factor for liver regeneration and has a potent antihepatitis effect <i>in vivo</i> .
審査委員	(主査)教授 武藤泰敏 (副査)教授 佐治重豊 教授 野澤義則

論文内容の要旨

劇症肝炎はなお予後のきわめて不良な疾患であり、その根底に肝再生不全(impaired liver regeneration)が鍵をにぎっていることが指摘されている。従って、まず第1に肝再生因子との関係からの病態解明が望まれている。最近、*in vitro*において最も強力な肝再生因子として肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor: HGF)が注目され、新しい展開を見せている。なお、HGFは*in vitro*においてgrowth factorとしてのみでなく、ある種の上皮細胞の運動性を促進させるmotogenとして、また腎尿管上皮細胞の管腔形成を促進させるmorphogenとして、さらに一部の腫瘍細胞の増殖を抑制させるtumor suppressorとしてなど多様な生理活性を有していることが判明している。しかし*in vivo*においても作用を発揮するか否かについては不明のままである。そこで、申請者は肝切除ならびに各種肝障害動物モデルを用い、肝再生と肝障害に及ぼすHGFの影響について実験的研究を行った。

対象と方法

雄性Balb/cマウス(6-8週齢)に30%部分肝切除、70%部分肝切除、四塩化炭素(CC₄)投与、および α -naphthylisothiocyanate(ANIT)投与による4種類の動物モデルを作製し、ヒト組変えHGFの投与量を変え、一定の時間間隔で静脈内に投与した。残存肝の重量、bromodeoxyuridine(BrdU)の免疫組織染色により求めた肝細胞のlabeling indexを肝再生の指標とし、また肝組織所見および血清総ビリルビン濃度、肝逸脱酵素活性を肝障害の指標として用い、HGF投与の用量反応関係について検討した。

結果

- 1) 肝重量: 30%部分肝切除モデルにおいてはHGF投与により用量依存的に肝重量の増加を認めた。すなわち残存肝重量はHGF 0 μ g: 0.93 \pm 0.04gm(Mean \pm SD), 1 μ g: 0.96 \pm 0.04gm(P<0.01), 5 μ g: 1.06 \pm 0.04(P<0.01)と有意に増加した。しかし、他のモデルにおいては有意な肝重量の増加は認められなかった。
- 2) 肝細胞 labeling index: 30%部分肝切除モデル(HGF 0 μ g: 1.7 \pm 0.1%, 1 μ g: 6.4 \pm 1.3%, 5 μ g: 18.3 \pm 0.2%), CC₄投与モデル(HGF 0 μ g: 12.7 \pm 1.0%, 1 μ g: 26.3 \pm 2.8%), ANIT投与モデル(HGF 0 μ g: 0.4 \pm 0.1%, 1 μ g: 3.8 \pm 1.1%, 5 μ g: 14.2 \pm 2.0%)においてHGF投与により用量依存的にlabeling indexの有意な増加が認められた。なお、肝切除モデルにおいては小葉周辺部にBrdUを取り込んだ肝細胞が多く認められた。さらに30%部分肝切除モデルにおいてはHGF投与量が増加するに従いlabeling indexの増加のピークがより早期に認められた。
- 3) 肝組織所見: ANIT投与モデルにおいてHGF投与により肝細胞壊死の減少が認められた。
- 4) 生化学検査: ANIT投与モデルにおいてHGF投与により用量依存的に血清ビリルビン濃度、GPT活性、アルカリフォスファターゼ活性の低下が認められた。

結語

本研究によりHGFは*in vivo*においても肝再生因子として作用していることが初めて明らかにされた。また、胆汁うっ滞性の肝障害モデルであるANIT投与マウスにおいて、HGF投与により胆汁うっ滞が解除され、さらに肝細胞障害も抑制されたことにより、HGFは*in vivo*において胆汁分泌を促進している可能性が強く示唆された。これらの事実は、HGFが将来、増殖因子欠乏状態による肝再生不全、あるいは胆汁うっ滞性肝障害に対する治療薬として臨床応用できる可能性を強く示唆しているものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

申請者石木佳英は、肝細胞増殖因子(HGF)が*in vivo*においても肝再生因子としてその効果を発揮することを初めて明らかにし、さらに胆汁うっ滞性の肝障害に対して障害抑制的に作用することを明らかにした。これらの新知見は肝臓病学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Direct evidence that hepatocyte growth factor is a hepatotrophic factor for liver regeneration and has a potent antihepatitis effect *in vivo*.

Hepatology 16 (5):1227~1235, 1992