

氏 名	高見 陽一郎
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第2919号
学位授与の日付	平成17年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	炎症性サイトカイン Interleukin-1 及び Interferon- γ の HGF 産生誘導調節作用に関する研究
論文審査委員	教授 山本 格 教授 成松 鎮雄 教授 森山 芳則

学位論文内容の要旨

肝臓は生体の恒常性維持に不可欠な臓器である。また、肝臓は他の臓器に類を見ない旺盛な再生能力を有している。肝再生因子の本体は長らく不明であったが、その有力な候補として劇症肝炎患者の交換血漿中より肝細胞増殖因子 (HGF) が単離・精製され、構造決定がなされた。

HGF は肝障害時には肝再生に先行し、速やかに誘導されることが知られている。当研究室ではヒト皮膚線維芽細胞をモデル細胞として用い、様々な HGF 産生調節因子を明らかにしてきた。その中で、私は培養肝細胞の増殖を抑制するが、一方で HGF 産生を促進することが知られている IL-1 が、種々の HGF 産生誘導剤と共存させると HGF 誘導を抑制することを見出した。この抑制作用は、cAMP 上昇薬である cholera toxin 及び 8-bromo-cAMP による HGF 産生誘導のみならず PMA 及び EGF による HGF 産生誘導に対しても認められた。IL-1 の本抑制作用は TGF- β 及び dexamethasone と同程度の強力なものであった。IL-1 の作用点について検討したところ、cholera toxin による CREB のリン酸化は抑制するが、8-bromo-cAMP による CREB リン酸化には無影響であったことから、CREB のリン酸化よりも下流に作用することが示唆された。さらに私は、IL-1 のこのような HGF 誘導抑制作用が IFN- γ の共存によりほぼ完全に阻止され、この拮抗作用の少なくとも一部に IL-1 と IFN- γ による相乗的な HGF 産生促進が関与することを明らかにした。この両サイトカインによる相乗的 HGF 産生誘導は速やかに惹起され、また、TNF- α と IFN- γ でも弱い相乗効果が認められた。IL-1 と IFN- γ の相乗作用は PD98059 及び SB203580 により強く抑制されたことから、ERK 及び p38 活性化経路の関与が示唆された。

本研究で私は、炎症性サイトカインの相互作用により HGF 産生が正負に制御されることを見出した。本研究は障害肝のみならず多くの障害器官の修復・再生メカニズムを理解する上で重要な知見になるものと思われる。

論文審査結果の要旨

肝細胞増殖因子 (HGF) は初代培養肝細胞の増殖を著しく促進する因子として発見され、肝再生に重要な役割を果している。一方、肝再生を終了させる因子として肝細胞の増殖抑制作用をもつ transforming growth factor (TGF)- β や interleukin (IL)-1 があげられている。部分肝切除や肝障害により速やかに HGF 産生の誘導が起こり、肝再生の進行と共に HGF 産生は減少する。このような HGF 産生の調節がどのような因子によって行われているかについては、未だ十分には解明されていないが、TGF- β が強い HGF 産生抑制作用を有することが知られている。すなわち、TGF- β は肝細胞増殖を直接抑制すると共に、HGF 産生を阻害することによっても肝再生を負に制御するものと考えられる。これに対して、同様に肝細胞増殖抑制作用をもつ IL-1 は HGF 産生を逆に促進することが報告されている。著者はこの点に疑問を抱き検討の結果、HGF 産生誘導剤と IL-1 を共存させると、種々の誘導剤による HGF 産生が IL-1 で強く抑制されることを本論文の研究により明らかにした。肝再生の際には HGF 産生の誘導が起こっており、今回の結果から著者は IL-1 も TGF- β と同じく、肝細胞増殖抑制作用と HGF 産生誘導阻害作用の両面から肝再生にブレーキをかけることを初めて提案している。また著者は、このような IL-1 の HGF 産生誘導阻害作用は interferon (IFN)- γ が存在すると全く発揮されないことも見出している。さらにその作用機序の一つとして、IL-1 と IFN- γ により HGF 産生が相乗的に強く促進されることを明らかにした。このように HGF 産生誘導に対する IL-1 の作用は、IFN- γ の存在の有無により全く逆方向のものとなることの極めて興味深い事実が示された。広範な肝障害など肝実質細胞の増殖が起こりにくい場合には、oval 細胞が肝細胞へ増殖・分化することが知られているが、この過程は HGF により促進され、しかも、IFN- γ 産生の亢進も起こっていることが知られている。これらの結果から著者は、IL-1 は正常な肝再生の後期には HGF 産生誘導を抑制し、一方、広範な肝障害時には IFN- γ と共に相乗的な HGF 産生誘導を惹起し、oval 細胞の肝細胞への増殖・分化を促進させるとの新しい仮説を提案している。以上の点より本論文は博士(薬学)の授与に値するものと判断される。