16,16-dimethyl prostaglandin E[2]の肝線維化抑制効果とその機序

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15316

学位授与番号	医博乙第1318号
学位授与年月日	平成6年12月7日
氏　　　名	荻野英朗
学位論文題目	16, 16-dimethyl prostaglandin E_2の肝線維化抑制効果とその機序
論文審査委員	主査　教授　小林健一
	副査　教授　中沼安二
	教授　馬渕　宏

内容の要旨及び審査の結果の要旨

肝線維化の制御は慢性肝疾患の進展を抑制する上できわめて重要な問題である。本研究では慢性四塩化炭素(CCl_4)投与によるラット肝線維症モデルに対する16, 16-dimethyl prostaglandin E2(dmPGE2)の肝線維化抑制効果を検討するとともに，その作用機序に関して *in vitro* における線維芽細胞のプロコラゲーン遺伝子発現およびDNA合成に対するdmPGE2添加の影響について検討を行った。

肝線維症モデルには，これまでに報告のある低コリン食投与による食餌性肝線維症モデルではなく，よりヒトの肝線維症に類似したモデルであるCCl_4慢性投与ラットを用いた。CCl_4投与開始4週後よりdmPGE2を1 μg/kg体重(低濃度投与群)または100 μg/kg体重(高濃度投与群)1日2回，16週にわたって連日皮下注射し，dmPGE2非投与群と比較検討した(各群24匹)。その結果，生化学検査成績では血清GOTならびにGPT値では3群間に有意差は認めなかったが，血清アルブミン値ではCCl_4投与12週，16週で非投与群，低濃度投与群に比較して高濃度投与群で有意に高値であり，蛋白合成能が保持されていた。組織学的には，dmPGE2の投与が肝の脂肪沈着の抑制効果を有するとともに，肝線維化の所見では非投与群および低濃度投与群ではCCl_4投与12週の時点で肝硬変期に至っているのに対して高濃度投与群ではCCl_4投与16週でも線維化は軽度に留まっていたことから肝線維化抑制効果を有することが示唆された。さらに，このdmPGE2の作用機序に関して，ラット腎由来線維芽細胞(NRK-49F)を用い各種濃度のdmPGE2またはdexamethasoneを添加または薬剤無添加にて培養して，ノーザンブロットハイブリダイゼーション法を用い，pro α2(I)コラーゲンmRNAの発現量の検討を，同時にエチジウムブロマイド蛍光法を用い，DNA合成量に及ぼす影響を検討した。その結果，dmPGE2は線維芽細胞のプロコラーゲン遺伝子の発現を抑制し，DNA合成量に対してはdexamethasoneとは異なり抑制しないことが明らかとなり，dmPGE2はこれまでに報告されている肝線維化抑制薬とは異なる作用機序を有すると考えられた。

以上の研究結果より，dmPGE2はこれまでに報告された肝細胞保護作用に加えて肝線維化を直接的に抑制し得る薬剤であることが示唆され，本研究は肝臓病学に寄与する労作と評価された。