

論 文 内 容 要 旨

題目 Cytokine expression in spleen affects progression of liver cirrhosis through liver-spleen crosstalk

(脾臓のサイトカイン発現は肝脾連関を介して肝硬変の進行に
関与する)

著者 Michihito Asanoma, Tetsuya Ikemoto, Hiroki Mori, Tohru Utsunomiya
Satoru Imura, Yuji Morine, Shuichi Iwahashi, Yu Saito,
Shinichiro Yamada and Mitsuo Shimada

平成 26 年発行 Hepatology Research に掲載予定

内容要旨

肝硬変における食道胃静脈瘤や脾機能亢進症の治療として脾摘術が行われてきたが、近年この副次的効果として肝機能の改善や肝線維化の抑制が見られるという報告がなされている。これまで肝臓と脾臓間には密接な関連(肝脾連関)があることが報告されているが、脾臓が肝硬変の進行にどのように関与しているかは、未だ解明されていない。Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) は、肝線維化促進や肝再生を抑制すると報告されており、また肝硬変ラットモデルでは門脈中の TGF- β 1 濃度が上昇し、脾摘によって肝線維化が改善することが報告されている。Interleukin-6 (IL-6) は肝再生におけるトリガーとして肝細胞に働くことが知られ、また hepatocyte growth factor (HGF) は劇症肝炎時等の肝不全時に血中濃度が上昇することが知られている。

今回、肝硬変患者において肝脾連関の機序を解明する目的で、脾摘術を行った 22 例の切除標本の TGF- β 1 発現を RT-PCR と免疫組織化学染色を用い、正常肝と肝硬変症例別、Child-Pugh 分類別、肝炎ウイルス別、肝線維化の程度別 (F0-F4) に比較検討した。TGF- β 1 の産生細胞を同定するために、マクロファージのマーカーである CD68 と TGF- β 1 で蛍光二重染色を施行した。また、RT-PCR を用いて脾臓中の IL-6、HGF および monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) mRNA 発現を比較検討した。

得られた結果は以下の如くである。

1) TGF- β 1 の発現に関しては、肝硬変症例では正常肝症例と比し TGF- β 1

様式(8)

mRNA は上昇する傾向があり、TGF- β 1 発現細胞数は有意に上昇していた。Child-Pugh 分類別では、Child A、B、C それぞれで正常肝に比し TGF- β 1 発現細胞数は有意に上昇していたが、Child A、B、C 間では差がなかった。肝炎ウイルス別では、C 型肝炎では正常肝に比し TGF- β 1 発現細胞は有意に増加していた。肝線維化の程度別では、F4 症例は F0 症例に比し、TGF- β 1 発現細胞は有意に増加していた。

- 2) TGF- β 1 産生細胞の検討では、CD68 と TGF- β 1 が共発現しており、TGF- β 1 産生細胞はマクロファージであることが示唆された。
- 3) 脾臓中サイトカイン発現に関しては、肝硬変症例で IL-6 mRNA 発現は有意に低下していた。一方、HGF mRNA 発現は肝硬変症例で有意に増加していた。なお、MCP-1 mRNA 発現に関しては肝硬変症例と正常肝症例で差を認めなかった。

これらの結果から、肝硬変患者の脾臓では、TGF- β 1 産生マクロファージの増加、IL-6 mRNA 発現低下と HGF mRNA 発現上昇が明らかとなり、脾臓内のサイトカイン発現は、肝脾連関を介して肝再生、肝線維化に関与することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1208 号	氏名	浅野間 理仁
審査委員	主査 丹黒 章 副査 高山 哲治 副査 坂下 直実		

題目 Cytokine expression in spleen affects progression of liver cirrhosis through liver-spleen crosstalk
 (脾臓のサイトカイン発現は肝脾連関を介して肝硬変の進行に
 関与する)

著者 Michihito Asanoma, Tetsuya Ikemoto, Hiroki Mori, Tohru Utsunomiya
 Satoru Imura, Yuji Morine, Shuichi Iwahashi, Yu Saito,
 Shinichiro Yamada, Mitsuo Shimada
 平成 26 年発行の Hepatology Research に掲載予定
 (主任教授 島田 光生)

要旨 肝硬変における食道胃静脈瘤や脾機能亢進症の治療として脾摘
 術が行われてきたが、近年この副次的効果として肝機能の改善や
 肝線維化の抑制が見られると報告されている。

Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) は、肝線維化促進や肝
 再生を抑制すること、肝硬変ラットモデルでは門脈中の TGF- β 1
 濃度が上昇し、脾摘によって肝線維化が改善することが報告され
 ている。これまで肝臓と脾臓間には密接な関連(肝脾連関)があ
 ることが報告されているが、脾臓が肝硬変の進行にどのように関
 与しているかは、未だ解明されていない。

申請者らは、肝硬変の進行における肝脾連関の機序を解明する
 目的で、脾摘術を行った 22 例の切除標本の TGF- β 1 発現を RT-PCR
 と免疫組織染色を用い、正常肝と肝硬変症例において、Child-Pugh
 分類別、肝炎ウイルス別、肝線維化の程度別 (F0-F4) に比較検討

するとともに、TGF- β 1 の産生細胞を同定するために、マクロファージのマーカーである CD68 と TGF- β 1 を蛍光免疫二重染色した。また、脾臓中の IL-6、HGF および monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) mRNA 発現を RT-PCR を用いて検討した。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) 肝硬変症例では正常肝に比して TGF- β 1 mRNA は上昇する傾向があり、TGF- β 1 発現細胞数も有意に増加していた。Child-Pugh 分類別では、Child A、B、C それぞれで正常肝よりも TGF- β 1 発現細胞数は増加していたが、Child A、B、C 間では差がなかった。C 型肝炎では正常肝に比し TGF- β 1 発現細胞は有意に増加していた。肝線維化の程度別では、F4 症例は F0 症例に比し、TGF- β 1 発現細胞は有意に増加していた。
- 2) TGF- β 1 産生細胞の検討では、CD68 と TGF- β 1 が共発現しており、TGF- β 1 産生細胞はマクロファージであることが示唆された。
- 3) 脾臓中サイトカイン発現に関しては、肝硬変症例で IL-6 mRNA 発現は有意に低下していた。肝硬変症例で、MCP-1 mRNA 発現は低い傾向を認め、Hepatocellular Growth Factor (以下 HGF) mRNA 発現は有意に増加していた。

これらの結果から、肝硬変患者の脾臓では、TGF- β 1 産生マクロファージの増加、IL-6 mRNA 発現低下と HGF mRNA 発現上昇が明らかとなり、脾臓内のサイトカイン発現が肝脾連関を介して肝線維化や肝再生に関与することが示唆された。

本研究は、肝硬変の進展に脾臓のサイトカイン発現が重要な役割を果たしていることを明らかにしており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。