

京都大学	博士（医学）	氏 名	玉置 信行
論文題目	CHOP-deficiency attenuates cholestasis-induced liver fibrosis by reduction of hepatocyte injury (CHOP の欠失は肝細胞障害を軽減させることによって胆汁鬱滞による肝線維化を抑制する)		
(論文内容の要旨)			
<p>目的：近年、小胞体ストレスが様々な疾患において重要な役割を果たすことが明らかとなってきた。C/EBP homologous protein (CHOP) は、小胞体ストレスによって引き起こされるアポトーシスの経路において重要な役割を果たす因子である。この研究の目的は、胆汁鬱滞性肝障害における CHOP の役割を明らかにすることである。</p> <p>方法：野生型マウスと CHOP ノックアウトマウスに対し総胆管結紮を行い、急性期肝障害（2 日後）と慢性期障害である肝線維化（14 日後）の差を評価した。次に、胆汁酸が直接肝細胞死に関与するかを確かめるために、野生型マウスと CHOP ノックアウトマウスから灌流法で肝細胞を分離した後、400μM の glycochenodeoxycholic acid (GCDCA) に 8 時間暴露し、アポトーシスとネクローシスの差を評価した。</p> <p>結果：野生型の肝臓では、総胆管結紮 2 日後から CHOP とその下流の因子である Bax、Bcl-2 の発現が上昇し、14 日後には肝線維化が認められた。CHOP ノックアウトマウスでは Bax、Bcl-2 の発現、肝線維化いずれも軽減されていた。また、野生型では肝線維化において重要な働きをする肝星細胞の活性化を示すα-smooth muscle actin の発現上昇と、線維化を促進するサイトカインである transforming growth factor β-1 の発現上昇が見られたが、いずれも CHOP ノックアウトマウスでは抑制されていた。さらに、CHOP ノックアウトマウスではアポトーシスとネクローシスの両方が抑制されていた。血清生化学所見でも、AST、ALT は CHOP ノックアウトマウスにおいて野生型よりも低値であり、肝細胞障害が軽度であることが示された。次に、野生型マウスから分離された肝細胞を GCDCA で処理することにより、CHOP、Bax、Bcl-2 の発現が誘導された。また、野生型ではアポトーシスの指標となる活性型 caspase-3 の発現が誘導され、さらに細胞死が起こっていることを示す propidium iodide 陽性細胞の割合が増加した。CHOP ノックアウトマウスにおいてはこれらがいずれも抑えられた。</p> <p>結論：胆汁鬱滞により CHOP の関与する小胞体ストレスが誘導され、それが肝細胞死を引き起こし、最終的には線維化に至る。CHOP が欠失しているこのような肝細胞死とその後の肝線維化が軽減される。本研究は、胆汁鬱滞性肝障害による肝線維化の進展において CHOP が重要な役割を果たしていることを明らかにした。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>C/EBP homologous protein(CHOP)は、小胞体ストレス経路における重要な因子である。本研究の目的は、胆汁鬱滞性肝障害でのCHOPの役割を明らかにすることである。</p> <p>野生型(WT)マウスとCHOPノックアウト(KO)マウスに対し総胆管結紮を行い、肝障害の差を評価した。次に、マウスから肝細胞を分離した後、glycochenodeoxyGholic acid(GCDCA)400 μ Mに8時間暴露し、細胞死の差を評価した。</p> <p>WTの肝臓では、総胆管結紮後2日目よりCHOP、Bax、Bcl-2の発現が上昇し、14日後には肝線維化が認められた。また、(α-smooth muscle actinとtransforming growth factor β-1の発現上昇が見られ、アポトーシスとネクローシスを認めた。これらはいずれもCHOPKOでは抑制されていた。次に、WTマウスから分離された肝細胞をGCDCAで処理すると、CHOP、Bax、Bcl-2、活性型caspase-3の発現が誘導され、propidium iodide 陽性細胞の割合が増加した。CHOPKOにおいてはいずれも抑えられた。</p> <p>以上の研究は、胆汁鬱滞性肝障害とその後の肝線維化におけるCHOPの役割の解明に貢献し、今後の肝線維化予防についての研究に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成20年2月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
<p>要旨公開可能日： 年 月 日 以降</p>			