

論文審査の結果の要旨

氏名：稲見 真木子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Reduction of Dimethylnitrosamine-Induced Liver Fibrosis by the Novel Gene

Regulator PI Polyamide Targeting Transforming Growth Factor β 1 Gene

(Dimethylnitrosamine 誘発肝線維化モデルに対する TGF β 1 をターゲットにした新規遺伝子発現制御薬 PI ポリアミドの効果)

審査委員：(主査) 教授 榎島 誠

(副査) 教授 國分 眞一郎 教授 橋本 修

教授 石原 寿光

慢性肝疾患の終末病変である肝硬変において、transforming growth factor β (TGF β) シグナルによる肝星細胞の活性化などによる肝線維化が病態の形成に重要な役割を果たしている。本研究では、ラット TGF β 1 遺伝子プロモーターの AP-1 結合部位を標的にしてその遺伝子発現を特異的に抑制する pyrrole-imidazole polyamide (PI ポリアミド) を合成し、その効果をラット肝星細胞由来 RI-T 細胞及び Sprague-Dawley ラットを用いて検討した。コントロールとして、ミスマッチポリアミドを用いた。

RI-T 細胞において、TGF β 1 PI ポリアミドは phorbol 12-myristate 13-acetate 誘導性の TGF β 1 の mRNA 発現を抑制した。ラットへの dimethylnitrosamine (DMN) 投与による肝線維化モデルにおいて、正常肝小葉構造の破壊、bridging necrosis、炎症細胞浸潤や偽小葉形成、肝線維化面積の増加などの組織学的変化、 α -smooth muscle actin (α -SMA)、collagen type IV の免疫染色での発現増加が見られたが、TGF β 1 PI ポリアミドの静脈内投与により抑制された。DMN 投与によって、肝臓での TGF β 1、 α -SMA、collagen type I α 1、collagen type IV、matrix metalloproteinase-2 (MMP2)、tissue inhibitor of metalloproteinase-1 などの線維化関連遺伝子の mRNA 発現は増加したが、TGF β 1 PI ポリアミドにより α -SMA と MMP2 の発現は有意に減少し、その他の遺伝子発現においては減少傾向が認められた。PI ポリアミドの投与による明らかな副作用は認めなかった。

以上の実験結果から、TGF β 1 PI ポリアミドが、効果的な肝線維化抑制薬であることが示された。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与するのに値するものと認める。

以 上

平成29年10月25日