

学位授与番号：甲 1114 号

氏 名：横山 寛

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：令和 1 年 9 月 11 日

学位論文名：

Histological and biochemical evaluation of transforming growth factor- β activation and its clinical significance in patients with chronic liver disease.

（慢性肝疾患患者における TGF- β 活性化の組織学的・血液生化学的評価および臨床的意義）

学位論文審査委員長：教授 桑野和善

学位論文審査委員：教授 坪田昭人 教授 矢永勝彦

論 文 要 旨

氏 名	横山 寛	指導教授名	猿田 雅之
-----	------	-------	-------

主論文

Histological and biochemical evaluation of transforming growth factor- β activation and its clinical significance in patients with chronic liver disease

(慢性肝疾患患者における TGF- β 活性化の組織学的・血液生化学的評価および臨床的意義)

Hiroshi Yokoyama, Takahiro Masaki, Ikuyo Inoue, Mariko Nakamura, Yoshihiro Mezaki, Chisato Saeki, Tsunekazu Oikawa, Masayuki Saruta, Hiroyuki Takahashi, Masahiro Ikegami, Hiroshi Hano, Kenichi Ikejima, Soichi Kojima, Tomokazu Matsuura

Heliyon, Volume 5, Issue 2, February 2019, e01231

要旨

【背景・目的】

TGF- β は LAP と活性型 TGF- β が会合した複合体として産生され、活性化因子の一つである血漿カリクレインによって LAP を切断されることで、活性型 TGF- β が遊離し、肝線維化を引き起こす。その際の LAP 断片 (LAP-DP) の断面を認識する R58 抗体および L59 抗体を用いて、慢性肝疾患における血漿カリクレイン依存性 TGF- β 活性化を組織学的・血液生化学的に評価し、臨床的意義を明らかにする。

【方法】

慢性肝疾患患者の肝生検検体に対し R58 抗体を用いて免疫組織化学を行い、R58/LAP-DP 陽性面積を定量評価した。また慢性肝疾患患者の血液サンプルに対し L59 抗体を用いて ELISA を行い、血中 L59/LAP-DP 濃度を測定し、線維化ステージとの関連性や慢性 C 型肝炎の IFN 治療における血中 L59/LAP-DP 濃度の変化を評価した。

【結果】

NAFLD および慢性ウイルス性肝炎の R58/LAP-DP 陽性面積は線維化ステージ F1 で有意に高かった。慢性ウイルス性肝炎の血中 L59/LAP-DP 濃度も F1 で高い傾向を認めた。慢性 C 型肝炎の IFN 治療前と治療開始 6 ヶ月後の血中 L59/LAP-DP 濃度の変化では、L59/LAP-DP が低下した群と増加した群で、著効数と無効数で有意差を認めた。

【結論】

本研究では、血漿カリクレインが肝線維化初期の TGF- β 活性化に関与することを明らかにし、さらに Liver fibrogenesis マーカーとしての臨床的有用性を提示した。

学位論文審査結果の要旨

令和元年 7 月 23 日に、矢永勝彦教授、坪田昭人教授と共に審査いたしました。指導教授は猿田雅之教授であります。学位申請は、主論文と副論文 2 編からなり、日本語タイトルは「慢性肝疾患患者における TGF-beta 活性化の組織学的・血液生化学的評価及び臨床的意義」であり、Heliyon 誌の 2019 年 2 月号に掲載された論文であります。同雑誌は、2015 年に発刊された、Elsevier 社の open access journal であり、2018 年の impact factor は 0.84 であります。

審査は、まず横山氏によって、テーシスのプレゼンテーションが行われました。プレゼンテーションは、慢性肝疾患における線維化に関する説明がわかりやすく、考察も今後の展望まで延べられるなど、よく準備されておりました。続いて、審査委員より質問がなされました。カリクレインによって特異的に活性化される TGF-beta を組織中と血漿中で測定することによって、早期の線維化をとらえられる臨床上の意義は何か、組織中と血漿中の濃度に相関はあるのか、肝移植のドナーの肝臓より正常の組織を得たと記載されているが、通常ドナーの組織は生検はしないがどうやって採取したのか、活性化 TGF-beta の組織上の染色部位と線維化部位とは一致したのか、など多くの質問がなされました。横山氏は消化器・肝臓内科医としての経験、本研究をまとめる上で試行錯誤された経過、そして本研究の限界と将来の可能性を踏まえて、的確に回答されました。審査委員で討議致しました結果、カリクレイン依存的 TGF-beta 測定は臨床への応用の可能性があるとして評価致しました。なお、有意差検定についての記載が不十分な点を修正していただき、正しく修正されていることを確認いたしました。