

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1306 号	氏名	増田 篤高
審査担当者	主査	矢野 博久	(印)
	副主査	浮水 圭	(印)
	副主査	秋葉 純	(印)
主論文題目 : Promotion of liver regeneration and anti-fibrotic effects of the TGF- β receptor kinase inhibitor galunisertib in CCl ₄ -treated mice (四塩化炭素投与マウスにおける、TGF β レセプター阻害剤ガルニセルチブの肝再生促進・抗線維化作用)			

審査結果の要旨 (意見)

慢性肝障害の持続は、肝全体が線維性隔壁で囲まれた再生結節で置換された肝硬変状態をもたらし、肝機能の低下と発癌リスクの増加を生じる。従って、肝線維化の抑制と肝細胞の再生促進は重要である。今回、肝線維化に重要な役割を果たすサイトカインである TGF- β の阻害剤 galunisertib が、星細胞、内皮細胞、肝芽腫細胞に与える影響を細胞レベルとマウスの肝線維化モデルを用いて検討している。その結果、galunisertib が星細胞の活性化や膠原線維の産生を抑制し、基質の溶解に関与する matrix metalloproteinase の活性を一部上昇させ、線維化を抑制することを明らかにした。更に、肝細胞の再生や血管新生にも galunisertib が寄与することも明らかにしている。galunisertib は臨床試験も行われている薬剤であり、今後この薬剤の応用が慢性肝疾患の治療に応用出来る可能性を初めて明らかにしたもので、その意義は大きく、学位論文として極めて価値の高いものであると判断する。

論文要旨

TGF β は肝線維化過程における key cytokine であり、TGF β シグナルを阻害することで肝線維化は抑制され、肝再生は促進される。我々は現在抗がん剤として開発中の TGF β 1 型レセプターキナーゼ (ALK5) 阻害剤 galunisertib に着目し、肝細胞、肝星細胞、血管内皮細胞に対する影響を各種 Cell line を用いて検討し、さらに肝硬変動物モデルを用いてその効果について検討した。In Vitro 実験において、galunisertib は肝星細胞 (LX-2) の活性化を抑制し、I 型コラーゲン発現を阻害し、MMP-1 発現を増加させた。また肝細胞 (HepG2) には増殖抑制作用、肝星細胞、血管内皮細胞 (HUVEC) において細胞増殖促進作用を、さらに血管内皮細胞の血管形成促進作用を認めた。四塩化炭素誘導肝硬変モデルマウスに galunisertib を投与すると、vehicle 群と比較して、肝線維化面積が減少し、ヒドロキシプロリン量の減少、MMP-8, -9 の発現増加を認め、肝線維化の進行を抑制できた。さらに、galunisertib 投与量依存性に有意な肝/体重比の増加、PCNA 陽性肝細胞数・内皮細胞数の増加、肝細胞の増殖因子として IL-6、エピレグリンの発現増加を認めた。galunisertib は線維産生を抑制するのみではなく、線維線溶を促進させ、肝線維化の進行を抑制した。さらに肝細胞、内皮細胞を増殖させることで肝再生を促進したものと考えられた。galunisertib は肝硬変症に対する新たな治療薬として期待できる。