

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2886 号	氏名	川嶋 裕資
審査担当者	主査	矢野 博久	(印)
	副主査	鳥村 拓司	(印)
	副主査	中島 公生	(印)
主論文題目：The organo- and cytoprotective effects of heat shock protein in response to invasion with radiofrequency ablation in rat liver ラット肝における Radiofrequency ablation の侵襲に対する Heat shock protein の臓器、細胞保護作用についての検討			

審査結果の要旨 (意見)

現在、肝細胞癌や転移性肝癌に対する治療法としては、外科切除術やラジオ波焼灼術(RFA)などがあるが、癌治療において残肝組織に対する侵襲を減らすことは、術後合併症を減らす意味でも重要である。今回、ラット肝臓に RFA を施行する前に、既存の胃潰瘍の治療薬である Geranylgeranylacetone (GGA) を投与し、heat-shock protein 70 や heat-shock factor-1 の発現を介した GGA の肝底護効果の有無に関して検討している。その結果、GGA 投与は、肝酵素、ビリルビン、TNF- α の上昇を抑制し、組織学的にも RFA を行った部位周囲の肝細胞のアポトーシスを有意に減少させ、有意な肝底護効果を認めている。本研究は、既存の薬剤が新規の薬効をもたらすことを示し、その意義は大きく今後の臨床応用も期待され、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

肝腫瘍治療において、肝予備能の温存や手術侵襲の軽減は、術後の合併症を軽減する上で重要である。Geranylgeranylacetone (以下、GGA) は、強力な細胞保護作用を誘導する Heat Shock Protein 70 (以下、HSP70) を選択的に誘導することが報告されている。我々は、肝 RFA 侵襲下における HSP70 の機能について検討を行った。Male Wister rat を使用し、コントロール群、GGA 投与群、GGA + Quercetin 投与群の 3 群に分けた。肝における HSP70、Heat Shock Factor-1 (以下 HSF-1) の発現を蛋白レベルで測定し、肝障害の程度を血清及び、肝組織を用いて検討を行った。GGA 単独投与群は、他の群と比べ、HSP70、HSF-1 の高発現を認めた。全ての群において肝障害のピークは、RFA 術後 6 時間であった。GGA 単独投与群は、その他の群に比べ、肝障害の程度が有意に抑制され、炎症性サイトカインである血中 Tumor Necrosis Factor- α も抑制された。一方、Quercetin 投与群では、HSP70、HSF-1 の発現の抑制が認められ、強い肝障害が認められた。また、GGA 単独投与群は、他の群に比べ、焼灼壊死周囲組織におけるアポトーシスの頻度が抑制されていた。高度の肝障害を伴った HCC や肝内に多発することの多い大腸癌肝転移の治療において、GGA による肝内の HSP 誘導は、今後臨床応用できるかもしれない。GGA の術前投与により肝臓の保護作用を高めることができれば、治療の選択肢を広げる可能性や、肝不全をはじめとする様々な合併症が回避できる可能性が示唆された。