

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 ( 薬学 )	氏名	藤野 智恵里
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目			
肝細胞増殖過程における薬物代謝酵素の発現および関連する内在性物質の変動			
論文審査担当者			
主査	教授	高野 幹久	印
審査委員	教授	松尾 裕彰	
審査委員	准教授	猪川 和朗	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>肝臓は再生能力を持つことから、肝がん患者などにおいて病変部位排除のために肝切除や肝移植が行われることがある。この再生過程の特徴の一つとして、肝細胞の増殖が挙げられる。肝切除直後は肝機能が低下している状態であることから、この期間中の薬物治療を考える上で薬物代謝の変動に注意する必要があるが、薬物代謝酵素の発現変動やそのメカニズムについて未だ十分に明らかとなっていない。一方、肝移植を受けた患者で移植前と比較し、免疫抑制剤タクロリムスの小腸での代謝の寄与が大きくなることを示唆した報告があり、肝再生過程において、肝臓だけでなく小腸の薬物代謝酵素発現が変動する可能性も考慮する必要があると考えた。そこで本研究では、2/3 肝切除モデルマウスを用いて、肝切除後の肝再生過程における肝臓と小腸のシトクロム P450 (CYP) の発現変動を調べることで、肝切除や肝移植後の薬物代謝の変動を明らかにすることを目的とした。また、食餌などにより内在性物質が変動することで肝再生や CYP 発現に影響を与える可能性を考え、通常の餌 (MF:オリエンタル酵母) に加え精製餌 (AIN-93G:日本クレア) を与えた 2/3 肝切除モデルマウスにおいても同様に検討を行った。</p> <p>その結果、2/3 肝切除後、両方の食餌群において肝重量の増加と細胞増殖の指標である CyclinD1 の mRNA 発現増加が観察された。しかし、精製餌群ではそれらの増加が通常餌群より遅れてみられたことから、肝再生が遅延したことが明らかになった。次に、このような肝再生過程における肝臓と小腸に発現する 7 種類の CYP 分子種 (Cyp2b10、Cyp2c29、Cyp2c55、Cyp2d22、Cyp2d26、Cyp3a11、Cyp3a13) の mRNA 発現変動をリアルタイム PCR にて測定した。肝臓では、Cyp2b10 と Cyp2c29 の発現が精製餌群のみで切除後 1 日目に上昇した。また、Cyp2c55 の発現は食餌に関係なく肝切除後 3 日目で大きく上昇した。Cyp3a11 の発現は精製餌群のみで肝切除後 3 日目に発現が上昇した。小腸では、Cyp2d22 と Cyp3a13 の発現が食事に関係なく肝切除後 1 日目で上昇した。それに加え精製餌群では、Cyp2b10、Cyp2c29、Cyp2c55 および Cyp3a11 の発現が肝切除後 1 日目で大きく上昇した。以上より、肝臓の 2/3 が切除され肝臓全体の CYP が大きく減少したことを受け、肝臓と小腸の CYP 発現が代償的に上昇した可能性が考えられた。これまでの結果から、食餌の違いによって肝再生や CYP 発現の変動に違いが生じることが明らかとなったが、この要因の一つとして、腸肝循環の動態を示す胆汁酸に着目し、両食餌群における血漿中胆汁酸濃度を LC-MS/MS により測定した。その結果、肝切除前の胆汁酸濃度が精製餌群において通常餌群の 1/3 程度であった。そこで、胆汁酸の一種であるコール酸を肝切除 1 時間前とその後 3 日間 200 mg/kg 反復経口投与し、胆汁酸濃度を増加させたところ、CyclinD1 と Cyp3a11 の mRNA 発現が肝切除後 1 日目から上昇する傾向がみられた。以上より、精製餌群における肝再生の遅延や CYP 発現の変動のメカニズムとして胆汁酸が一部関与している可能性が示唆された。さらに、これまでの結果のヒトにおける可能性を精査する目的で、肝障害と免疫不全の性質を併せ持つキメラマウスにヒトの肝細胞を移植したヒト肝細胞キメラマウスを用いて血清中胆汁酸濃度を測定した。その結果、置換率が高くなると胆汁酸濃度も上昇することが明らかとなった。このことから、ヒトにおいても胆汁酸と肝細胞増殖との関係性が示唆された。</p> <p>以上の結果から、本論文は、肝切除後の肝再生過程において CYP 発現の変動が肝臓だけ</p>			

でなく小腸においてもみられることを明らかにし、また、食餌の違いによって胆汁酸などの内在性物質が変動し、肝再生や薬物代謝に影響を与える可能性を示唆した。このことから、肝切除や肝移植患者において薬物治療を行う場合には肝臓だけでなく小腸の薬物代謝にも注意する必要がある、また、手術療法と薬物療法をより効果的に行うためには、食事や他の要因による内在性物質の変動にも注意する必要があると考えられた。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（薬学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。

別記様式第7号（第16条第3項関係）

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬学）	氏名	藤野 智恵里
学位授与の条件	学位規則第4条第12項該当		
論文題目			
肝細胞増殖過程における薬物代謝酵素の発現および関連する内在性物質の変動			
最終試験担当者			
主査	教授	高野 幹久	印
審査委員	教授	松尾 裕彰	
審査委員	准教授	猪川 和朗	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判定合格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年12月12日の第39回広島大学大学院医歯薬保健学研究科発表会（薬学系）及び平成31年2月1日、本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 肝切除マウスにおける肝臓と小腸での CYP 発現変動と胆汁酸との関係性、他のメカニズムの可能性について</li> <li>2 通常餌と精製餌を与えた肝切除マウスにおける CYP 発現変動の違いとその要因について</li> <li>3 ヒト肝細胞キメラマウスにおける肝細胞増殖と CYP 発現変動について</li> <li>4 肝切除マウスにおける CYP 発現変動と酵素活性との相関性、臨床での血中濃度推移との関係性について</li> </ol> <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するのに必要な学識を有するものと認めた。</p>			