

論文の要約

報告番号	① 乙 医 第 1293号	氏名	矢田 圭吾
学位論文題目	The Kampo Medicine “Daikenchuto(TU-100)” prevents bacterial translocation and hepatic fibrosis in a rat model of biliary atresia		
論文の要約			
<p>胆道閉鎖症は、乳児の閉塞性黄疸を来す重要な疾患の一つであり、肝門部空腸吻合術（葛西手術）が行われるが、術後の肝線維化進行により肝移植が必要になることもある。近年、総胆管結紮 (bile duct ligation: BDL)による胆道閉鎖症モデルにおいて bacterial translocation (BT) が肝星細胞 (hepatic stellate cell: HSC)における toll-like receptor4 (TLR4)・transforming growth factor beta (TGFβ) シグナルを介して肝線維化に寄与することが報告された (Nature Medicine 2007)。一方で、大建中湯 (TU-100) は近年、抗炎症作用などが注目され、我々も絶食ラットにおける BT に対する TU-100 の予防効果について報告してきた。そこで我々は、ラットに対する BDL に伴う BT を TU-100 が抑制し、結果として TLR4-TGFβ シグナル抑制および肝線維化抑制に寄与するのではないかと考えた。また、TU-100 および 3 つの構成生薬の HSC への直接作用についても評価を行うこととした。</p> <p>In vivo での検討:6 週齢 Wistar 系雄性ラットを用い、Group 1 (Control 群)、Group 2 (BDL 群)、Group 3 (BDL+TU-100 経口投与群) の 3 群に分けた (各 n=8)。Group 2・3 においては、BDL 後 3・7・14 日目に犠死させ、各種評価を行った。</p> <p>In vitro での検討: 上記モデルにおいて BDL 術後 7 日目に肝星細胞単離を行った。肝星細胞は 3 時間の前培養の後に、各種濃度の TU-100 (90・270・900μg/ml) および構成生薬 (人参・山椒・乾姜; 各 10、100μg/ml) を投与し、alpha smooth muscle actin (αsma)・collagen type I alpha 1 (coll1)・tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (timp1) の mRNA 発現を (αsma に関しては Western blot による蛋白発現についても) 評価した。得られた結果は以下の如くである。</p> <p>【In vivo での検討】</p> <ol style="list-style-type: none"> 血液検査では、Group 3 において 3・7・14 日目の GOT 値および GPT 値が Group 2 と比較し有意に低値であった (p<0.05)。肝組織中の炎症性サイトカイン(tumor necrosis factor-alpha: TNFα)の mRNA 発現は 3・7・14 日目ともに Group 3 において Group 2 と比較して有意に抑制された (p<0.05)。 BT 発生率は 7・14 日目に、小腸絨毛数・高さは 3・7・14 日目に Group 3 で Group 2 と比較して有意に抑制・保持された(p<0.01)。 肝組織の線維化および αSMA/TGFβ/TLR4 発現は、特に術後 14 日目において Group 2 と比較して Group 3 では有意に抑制された(p<0.05)。 <p>【In vitro での検討】</p> <ol style="list-style-type: none"> TU-100 投与群では、αsma・coll1・timp1 の mRNA 発現が有意に抑制され 3 つの生薬投与による検討では、山椒・乾姜は αsma・coll1・timp1 の mRNA 発現を有意に抑制した一方、人参は αsma・coll1 の mRNA 発現を有意に抑制した。 Western blot では、TU-100 および 3 つの生薬はすべてで αSMA の発現抑制効果を示した。 <p>これらの結果から、TU-100 は胆道閉鎖症ラットモデルにおいて、BT 抑制ならびに肝星細胞を直接抑制し肝障害・肝線維化を軽減させる可能性が示唆された。TU-100 は胆道閉鎖症患児における肝線維化を抑制し、予後改善に寄与する可能性がある。</p>			