

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 劉 旭

〔題名〕

Delayed ethanol elimination and enhanced susceptibility to ethanol-induced hepatosteatosis after liver resection

(部分的肝臓切除ラットにおけるアルコール消失の遅延とアルコール性脂肪肝の増悪)

〔要旨〕

【目的】アルコールは法医学中毒領域にもっとも濫用される毒物の一つであり、大量飲酒は、肝臓を始め多くの臓器に障害をもたらす。先進国において肝障害の主な原因はアルコール性脂肪肝とされ、肝臓手術後の患者の予後に関与する。本研究では、部分的肝臓切除 (partial hepatectomy, PH) ラットにおけるアルコール性脂肪肝とそのメカニズムを調べた。

【方法】Wistar系雄性ラットをPH群と非PH群の2群に分けた。PH 1週間経過後から28日間アルコールを投与し、計4群でpair-feedingを行った。肝機能、脂肪肝、肝臓の脂質代謝関連因子とアルコール脱水素酵素 (alcohol dehydrogenase 1, ADH1) の変化を評価した。なお、PHによる肝機能と関連遺伝子発現量の経時変化は、同じWistar系雄性ラットを用いてPH前と1週間経過後に評価した。

【結果】PH 1週間経過後に、肝機能を反映する血中alanine aminotransferase (ALT) と肝臓の脂質代謝関連因子の遺伝子発現量は術前のレベルへ回復したが、肝臓のADH1遺伝子発現量の回復はみられなかった。PH群では、アルコール投与により血中ALTの上昇と脂肪肝をより顕著に認めた。絶食5時間後の血中アルコールの残存は、PH群アルコール投与ラットのみにもみられた。両アルコール投与群ラットでは、肝臓plasminogen activator inhibitor 1およびTNF- α 遺伝子発現量の増加を認めた。PH群アルコール投与ラットは、非PH群アルコール投与ラットと異なり、肝臓のADH1の遺伝子とタンパク質発現量の増加はみられなかった。

【結語】部分的肝臓切除ラットでは、術後のADH1の緩やかな回復とアルコール投与に対するADH1の反応性の低下が、アルコール消失遅延と脂肪肝の増悪に関連することが示唆された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

報告番号	甲 第 1398 号	氏 名	劉 旭
論文審査担当者	主査教授	田 邊 剛	
	副査教授	鶴 田 良 介	
	副査教授	藤 宮 龍 也	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合, 行を変えて和訳を括弧書きで記載する.) Delayed ethanol elimination and enhanced susceptibility to ethanol-induced hepatosteatosis after liver resection (部分的肝臓切除ラットにおけるアルコール消失の遅延とアルコール性脂肪肝の増悪)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合, 行を変えて和訳を括弧書きで記載する.) Delayed ethanol elimination and enhanced susceptibility to ethanol-induced hepatosteatosis after liver resection (部分的肝臓切除ラットにおけるアルコール消失の遅延とアルコール性脂肪肝の増悪) 掲載雑誌名 World Journal of Gastroenterology Accepted: July 29, 2014. WJG. Print ISSN 1007-9327, online ISSN 2219-2840, and DOI: 10.3748. (2014 掲載予定) (論文審査の要旨)			
<p>本研究は, 部分的肝臓切除 (partial hepatectomy, PH) ラットを用いて, 部分的肝臓切除術後におけるアルコール性脂肪肝とそのメカニズム, 特に肝臓の脂質代謝関連因子, アルコール代謝酵素であるアルコール脱水素酵素 (alcohol dehydrogenase 1, ADH1) の変化を調べたものである. PH による肝機能および関連遺伝子の発現量の経時変化は, 同じ Wistar 系雄性ラットを用いて, PH 前および1週間経過後に評価した. 方法として, Wistar 系雄性ラット 35 匹を PH 群と非 PH 群の 2 群に分け, 術後1週間から Lieber 法に準じて, 28 日間アルコール投与し, 計4群で pair-feeding を行った. 肝機能, 脂肪肝の形成, 肝臓の脂質代謝関連因子および ADH1 の変化を調べた. その結果, PH 群では, 28 日間のアルコール投与により肝機能障害と脂肪肝がより顕著であった. 同時に, 肝臓 plasminogen activator inhibitor (PAI)1 および tumor necrosis factor (TNF) α 遺伝子発現量の増加がみられた. 非 PH 群アルコール慢性投与ラットでは, 絶食 5 時間後に血中アルコールの残存はみられなかったが, PH 群においては血中アルコールの残留を認め, 非 PH 群アルコール投与ラットと異なり, 肝臓の ADH1 の遺伝子とタンパク質発現量の増加はみられなかった. 以上の結果から, PH ラットにおいては, ADH1 を介するアルコール消失の遅延と脂質代謝関連因子である PAI-1 と TNF-α の過剰産生が引き起こされ, アルコール性肝障害への感受性を高めることが示唆されたとの発表であった.</p> <p>本研究は肝臓部分的切除術後, アルコール性肝障害の病態進展を制御するメカニズムおよび肝内脂質代謝関連因子の変動を明らかにし, 臨床診療への有用性も示唆した論文である. よって, 学位論文として価値あるものであると認めた.</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること.			