

Title	Hepatocyte growth factor prevents multiple organ injuries in endotoxemic mice through a heme oxygenase-1-dependent mechanism
Author(s)	神元, 幸
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49876
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【5】

氏名	神元幸
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 22714 号
学位授与年月日	平成21年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究生体生理医学専攻
学位論文名	Hepatocyte growth factor prevents multiple organ injuries in endotoxemic mice through a heme oxygenase-1-dependent mechanism (HGFによるHO-1依存性機構を介した敗血症マウスでの多臓器不全発症予防)
論文審査委員	(主査) 教授 米田 悦啓 (副査) 教授 杉本 壽 教授 仲野 徹

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

様々な感染症に際してエンドトキシン等により惹起される敗血症は近年増加しており、多臓器不全に至る症例では致死率がいまだに高い。中でも急性腎不全(ARF)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)は敗血症の生死を左右する重要な要因である。以上の病態はIL-1 β ,IL-6,IL-18などの様々な炎症性サイトカインを介した全身性炎症反応症候群 (SIRS)によって引き起こされる。一方生体には、敗血症の進展を阻害する生体防御機構が備わっており、たとえば炎症時に誘導されるヘムオキシゲナーゼ1 (HO-1)はSIRS病態を制御することで多臓器不全の進行を遅延させることが知られている。私達はこれまで疾患モデル動物を用いて、肝細胞増殖因子 (HGF) が実質上皮細胞に直接作用し、腎臓や肺、肝臓の組織保護、再生を駆動することにより病態を改善する事を明らかにしてきた。しかしながら、SIRS病態に対するHGFの生体機能、とりわけHO-1産生に対する機能については不明であった。そこで今回、エンドトキシン(LPS)により敗血症病態を惹起したマウスを用いて、炎症病態におけるHGFによるHO-1誘導促進の可能性とその意義について解析を行った。

〔 方法ならびに結果 〕

健康な8週齢C57BL/6JマウスにLPS(6 mg/kg)を腹腔内投与し、敗血症病態を誘導した。炎症性サイトカインの産生をELISAにより評価したところ、LPS投与後12時間目に血中IL-1 β ,IL-6, IL-18濃度の著しい上昇が確認された。LPS投与後12および24時間目に腎臓、肺、肝臓を採取してHE標本を作成、病理組織学的に精査

したところ、各臓器ともに炎症像、血栓形成、細胞死といった敗血症を特徴づける所見が顕著に観察された。以上の組織傷害に一致して、腎機能不全、肝傷害を示す血中BUN値、GPT値はLPS投与後24時間目まで明らかな増加を示した。その結果、LPS投与後96時間までに60%のマウスが死亡した。

そこで、このマウスにLPS投与直後および12時間目の2回にわたってリコンビナントHGF(1 mg/kg)を皮下投与した。その結果、LPS投与後12時間目には腎尿管上皮、肺・肝のマクロファージでのHO-1発現が高まること、HGFはLPSによるHO-1発現をさらに数倍に高める事がWestern blotおよびImmunohistochemistryの解析から明らかとなった。各臓器でのHO-1発現上昇に一致して、LPSによる血中IL-1 β ,IL-6,IL-18濃度の上昇はHGFにより強く抑制された。その結果、各臓器のinjury scoreはHGF投与群では有意に低下しており、臓器不全を示唆する血中BUN値、GPT値もHGF群では著しく低下していた。

最後にHGFによるHO-1産生促進の意義を明らかにする目的でLPS投与マウスに、HGFとともにHO-1阻害剤 (SnPP)を皮下投与した。その結果、HGFによるIL-1 β ,IL-6,IL-18産生阻害効果はHO-1阻害剤により部分的に解除される事が明らかとなった。HGFはLPSマウスに必見される腎・肺・肝の組織傷害を強く抑制するが、このようなHGFによる臓器保護作用がHO-1阻害剤によって解除される事も判明した。その結果、LPS投与後96時間までにHGF群では全例が生存したのに対し、HGF+SnPP併用群では50%のマウスが死亡した。

〔 総 括 〕

今回の解析から、HGFはエンドトキシンが標的とするマクロファージなどに作用してIL-1 β ,IL-6,IL-18産生を抑制することが浮きぼりとなった。即ち、HGFは炎症初期相ではHO-1と連携して、SIRSを特徴づける高サイトカイン血症そのものを阻止する事により、来るべきARFやARDSなどの臓器不全の発症を事前にブロックしていると考えられる。一方、HGFは炎症後期では血栓融解、アポトーシス阻害、組織再生を駆動する事が明らかとなっている。このような抗炎症因子、臓器保護因子、再生因子としての機能を合せ持つHGFの補充療法は、敗血症の発症阻止、病態改善を実現する治療戦略になる事が期待される。

論文審査の結果の要旨

敗血症から多臓器不全に至った症例では致死率が高く、特に急性腎不全(ARF)と急性呼吸窮迫症候群(ARDS)はその予後を決める重要な病態である。多臓器不全はマクロファージや腎尿管上皮で産生されるIL-1 β ,IL-6,IL-18といった様々な炎症性サイトカインによって引き起こされる。一方、これまでHGFは様々な炎症病態モデルにおいて抗アポトーシス作用、抗ネクローシス作用を示し、強力な臓器保護効果を発揮すると考えられて来たが、敗血症の病勢を支配する高サイトカイン血症に対するHGFの機能は不明であった。

今回の解析から、『HGFによるマクロファージ等でのHO-1産生促進→高サイトカイン血症抑制→臓器傷害緩和』、といった一連のカスケードがHGFの示す臓器保護効果の一翼を担うことが明らかとなった。従来までのHGFによる上皮保護効果に加え、上流病態である炎症細胞でのサイトカイン産生抑制機序を明らかにした点でユニークであり、炎症病態での生体防御機構の分子的理解は、敗血症進展阻止のための基盤構築に寄与すると期待される。以上から、本研究は学位の授与に値すると考えられる。