

久保 憲生 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

Conophylline Suppresses Hepatic Stellate Cells and Attenuates Thioacetamide-induced Liver Fibrosis in Rats

(コノフィリンは肝星細胞を抑制し、ラットにおいてチオアセトアミドで誘導される肝線維化を抑制する)

Liver International 2013 (in press)

Norio Kubo, Rie Saito, Kunihisa Hamano, Masahiro Nagasawa, Fumiaki Aoki, Izumi Takei, Kazuo Umezawa, Hiroyuki Kuwano, Itaru Kojima

論文の要旨及び判定理由

肝線維化は慢性肝障害の終末像として致命的な病態である。肝星細胞は多量の線維を産生し、肝線維化を進行させる細胞であり、肝星細胞を標的とした抗線維化療法が注目されている。コノフィリンは肝線維化を抑制する物質として報告されているが、肝星細胞に対する作用とその効果は今まで報告されていない。著者等は、肝線維化に対するコノフィリンの効果を肝星細胞とチオアセトアミド投与による肝線維化モデルラットを用いて検討した。

*in vitro*で、コノフィリンにより肝星細胞の活性化が抑制され、産生されるコラーゲン量も低下することが示された。また肝星細胞caspase-3の活性化を介してアポトーシスを誘導することが示された。作用機序に関する検討を行い、MAPKの活性化が確認された。*in vivo*では、コントロール群に比較し、コノフィリン群で肝線維化が著明に抑制されていることが、コラーゲン量の定量や組織学的検討により確認された。

今回の検討により、コノフィリンが肝星細胞の活性化を抑制し、線維化を抑制する物質として働くことが明らかとなった。以上の研究により肝星細胞に対するコノフィリンの抑制作用が解明されたと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

(平成25年12月16日)

審査委員

- 主査 群馬大学教授（医学系研究科）
病理診断学分野担任 小山 徹也 印
- 副査 群馬大学教授（医学系研究科）
病態制御内科学分野担任 山田 正信 印
- 副査 群馬大学教授（医学系研究科）
病態腫瘍薬理学分野担任 西山 正彦 印

参考論文

- 1. Transient gene silencing of galectin-3 suppresses pancreatic cancer cell migration and invasion through degradation of β -catenin.**
(galectin-3の遺伝子抑制は β カテニンの低下を介して、膵癌細胞の遊走と浸潤を抑制する)
Int J Cancer. 129(12):2775-86,2011
Kobayashi T, Shimura T, Yajima T, Kubo N, Araki K, Tsutsumi S, Suzuki H, Kuwano H, Raz A.
- 2. E/N-cadherin switch mediates cancer progression via TGF- β -induced epithelial-to-mesenchymal transition in extrahepatic cholangiocarcinoma.**
(E/N-cadherin switch は胆管癌細胞において TGF- β で誘導される上皮間葉移行を介して癌の進行を調節する)
Br J Cancer. 105(12):1885-93,2011
Araki K, Shimura T, Suzuki H, Tsutsumi S, Wada W, Yajima T, Kobayahi T, Kubo N, Kuwano H.
- 3. Transient silencing of galectin-3 expression promotes both in vitro and in vivo drug-induced apoptosis of human pancreatic carcinoma cells.**
(galectin-3 の遺伝子発現の抑制は in vitro と in vivo でヒト由来膵癌細胞において抗癌剤で誘導される apoptosis を促進する)
Clin Exp Metastasis. 28(4):367-76,2011
Kobayashi T, Shimura T, Yajima T, Kubo N, Araki K, Wada W, Tsutsumi S, Suzuki H, Kuwano H, Raz A.

4. FOXC2 contributes to invasion and metastasis of extrahepatic cholangiocarcinoma, resulting in a poor prognosis.

(FOXC2 は胆管癌の浸潤、転移に関与する予後不良因子である)

Cancer Sci. 2013 Aug 6. [Epub ahead of print]

Watanabe A, Suzuki H, Yokobori T, Altan B, Kubo N, Araki K, Wada S, Mochida Y, Sasaki S, Kashiwabara K, Hosouchi Y, Kuwano H.

最終試験の結果の要旨

肝星細胞に対するコノフィリンの作用に関して、試問し満足すべき解答を得た。

(平成25年12月16日)

試験委員

群馬大学教授 (医学系研究科)

病態総合外科学分野担任

桑野 博行

印

群馬大学教授 (生体調節研究所)

細胞調節分野担任

小島 至

印

試験科目

主専攻分野

病態総合外科学

A

副専攻分野

細胞調節

A