

氏 名	横 山 玲
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3308 号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Effect of amodiaquine, a histamine N-methyltransferase inhibitor, on <i>Propionibacterium acnes</i> and lipopolysaccharide-induced hepatitis in mice (ヒスタミンN-メチル基転移酵素阻害薬、アモジアキンの <i>P. acnes</i> -LPS誘発性肝炎におよぼす効果)
論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 榎野 博史 助教授 坂口 孝作

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

我々は、強力なヒスタミンN-メチル基転移酵素阻害薬であるアモジアキンの *P.acnes*-LPS 誘発性肝炎マウスに及ぼす効果を検討した。アモジアキン(2 mg 及び 5 mg)を皮下投与マウスは、生理食塩水を投与したマウスと比較してヒスタミンレベルの著明な増加が確認された。またアモジアキンを前処置した肝炎マウスは、生存率の改善が認められ、この改善効果は、血清中の AST,ALT レベルの低下と関係している。アモジアキンは、血清中の TNF- α レベルを低下させ、また肝臓内 TNF- α の mRNA 発現を抑制した。アモジアキン投与によって肝臓内 IL-18、IFN- γ 、IL-12 の発現には、変化は見られなかった。結論、これらの結果から、アモジアキンによる内因性のヒスタミンの増加が、TNF- α の産生制御を介してマウスの細菌誘導性肝障害を保護する可能性が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、ヒスタミンN-メチル基転移酵素阻害剤であるアモジアキンによる肝傷害保護作用を示したものである。肝炎モデルとしては *P. acnes*-LPS 誘発肝炎モデルを用いた。アモジアキン投与により、肝臓でのヒスタミン産生の有意な増加が観察され、逆に血清中の AST/ALT レベルは有意に低下した。また、本モデルによるマウス生存率は、アモジアキン投与により改善した。著者らは以前の研究で、誘導性のヒスタミンが H2 受容体刺激を介してクッパー細胞及びマクロファージからの TNF α 産生を抑制し、肝細胞アポトーシスを阻害することを示している。そこで、TNF α 産生量の変化に着目し解析した。その結果、本モデルにおける血清中 TNF α 産生量はアモジアキン投与で有意に減少していること、また、障害肝にみられる TNF α mRNA 発現増加は、アモジアキン投与で認められないことを明らかにした。以上より、アモジアキンの投与による肝臓でのヒスタミンレベルの上昇が、TNF α 産生制御を介して肝細胞保護的な役割を担うことを示した。本研究は、H2 受容体を介した反応が劇症肝炎にみる免疫応答に重要であることを示した点でも評価できる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。