

論文内容要旨

論文題目

移植後肝および慢性肝疾患における肝内自律神経線維の変化の検討

責任講座： 内科学第二講座

氏名： 水野 恵

【内容要旨】(1,200字以内)

背景：肝内の自律神経線維は門脈域に沿って分布し、血流、胆汁分泌、代謝などの調節に関わり、生体の恒常性維持に貢献している。正常肝での分布は過去に報告があるが、肝疾患によりその分布がいかに関与を受けるかは定かではない。本研究では、肝移植により切断された自律神経線維の変化を移植後肝生検および再移植症例の肝組織を用いて確認し、慢性肝疾患における変化を全神経線維と交感神経線維で評価し、臨床検査値との関連についても検討した。

方法：移植後肝は、東北大学病院にて1999年から2013年までに肝移植を施行された48人の肝生検あるいは再移植時の病理標本を用いた。抗S-100抗体を一次抗体とした免疫組織化学染色にて神経線維を同定し、移植後日数との相関を検討した。慢性肝疾患については、2006年から2017年に当院で肝生検を施行した患者のうち、正常肝と診断された5例、ウイルス性肝炎45例、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)35例の標本で免疫組織化学染色を行った。全神経マーカーとして抗protein gene product (PGP) 9.5抗体、交感神経マーカーとして抗チロシン水酸化酵素 (TH) 抗体を一次抗体として用いた。陽性神経線維の面積と門脈域の面積の比を標本ごとに算出し、正常肝と慢性肝疾患で比較した。また、肝生検時の線維化マーカー、ALT、空腹時血糖、中性脂肪などの高い群と低い群で神経面積の比を比較検討した。

結果：移植後肝において、神経線維は移植後半年までの間に消退した。その後は徐々に神経線維が再出現し、10年以上経過すると概ね全ての門脈域に神経線維を認めるようになった。正常肝と慢性肝炎の生検標本における検討では、PGP9.5での陽性神経面積比は慢性肝炎で統計学的に有意に低値であり、特にウイルス性肝炎が低かった ($P < 0.001$)。THでも慢性肝炎、特にウイルス性肝炎が有意に低値であった ($P < 0.01$)。FIB-4 index や M2BPGi が高い線維化進展例では、PGP9.5 と TH のいずれでも有意に低値であったが ($P < 0.05$)、ALT、血糖、中性脂肪では有意差を認めなかった。また、肝硬変群(F4)と軽度の線維化の群 (F1)を比較すると、PGP9.5 と TH のいずれも肝硬変群で有意に低かった ($P < 0.05$)。組織学的に炎症が軽度の群(A1)と炎症が強い群(A3)の比較では、A3群でPGP9.5 と TH いずれも減少する傾向にあったが、有意差は無かった。

結論：本研究では、肝移植後にグラフト内で神経線維の再生が起こることから肝内自律神経線維の可逆性を確認した。肝内自律神経線維をより正確に測定するために、門脈域に占める神経線維の面積の比を用いることを提唱した。また、慢性肝炎において肝内自律神経線維が減少しており、炎症よりも線維化との関連が強い可能性が示唆された。

平成 31 年 1 月 17 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 水野 恵

論文題目： 移植後肝および慢性肝疾患における肝内自律神経線維の変化の検討

審査委員： 主審査委員

： 副審査委員

： 副審査委員

藤井 光徳
山 M
佐藤 慎
佐藤 慎

審査終了日：平成 31 年 1 月 10 日

【 論文 審査 結果 要 旨 】

肝臓内の自律神経は門脈域に沿って分布し、肝臓内における血流、胆汁分泌、代謝の調節に関わり、生体の恒常性維持に寄与している。本論文は、肝臓移植時に切断された自律神経を含む神経線維が、移植肝および再移植症例の摘出肝において可逆的に再生されることを実証した。さらに、慢性肝疾患であるウイルス性肝炎および非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) 症例における神経線維量の減少とその原因について、を検討した。

研究方法：48 人の移植後肝では肝生検あるいは再移植時摘出病理標本を用いて、免疫組織化学染色を行い神経線維を同定して、移植後日数との相関を検討した。また、慢性肝疾患症例ではウイルス性肝炎 45 例および NASH35 例で肝生検を施行し、免疫組織化学染色で染色した神経線維の断面積と門脈域肝組織面積との面積比 (陽性神経面積比) を計測した。これら症例において組織学的な肝臓の炎症および線維化の分類、血液検査数値を正常例 5 例と比較し、陽性神経面積比との相関を統計学的に検討した。

研究結果：移植後肝において、移植後半年で消失した神経線維が再生され、10 年以上の経過で概ねすべての標本の門脈域で神経線維が認められた。慢性肝炎標本では全神経線維および交感神経線維ともに萎縮し、線維化進展例において陽性神経面積比が有意に低下していた。一方で、肝炎指標となる血液検査値と同比には統計学的相関を認めず、さらに、および組織学的な炎症度と同比とは相関傾向は有るものの有意差は認められなかった。本論文において提示された画像はいずれも適切なもので、各数値の統計学的処理は適切になされており、得られた結論は妥当である。

本研究の独創的な点は、肝臓において自律神経を含む神経線維が肝臓の線維化に伴い消退することを証明した点である。さらに、一旦消退した神経線維が移植肝で可逆的に再生されるということを実証した点である。

本研究論文では、慢性肝炎と肝内自律神経の萎縮および消退との関連の解明している。肝臓の自律神経は、肝内血流の統御、肝細胞の代謝調節、胆汁分泌、肝内血液の浸透圧情報の中樞への伝達、など機能的特異性を有する。従って、本論文は、慢性肝炎の病態解明のみならず治療法の開発に寄与するものと思われ、その学問的意義のみならず社会的意義が大きい。本審査会は当研究が学位 (医学) の授与に値するものと判定する。