

論文内容要旨

論文題目

胆管結紮が胃の壁細胞の 17 β -estradiol 合成分泌に及ぼす影響と
血中 17 β -estradiol の増加への関与

指導 (紹介) 教授： 内藤 輝
氏 名： 小林 裕人

【背景】 近年、ラットの胃の壁細胞に芳香化酵素 aromatase が存在し、前駆体から多量の 17 β -estradiol を合成分泌することが報告されている。門脈へ分泌される 17 β -estradiol の大半は肝臓のエストロゲン受容体 (ER) に結合し、肝機能の維持に関与すると考えられる。一方、肝機能障害、特に肝硬変は男性に女性化乳房などのエストロゲン関連症状をもたらすことが良く知られているが、壁細胞の 17 β -estradiol 合成分泌機構に関する研究は少なく、肝機能と胃の 17 β -estradiol 合成分泌との関連性は未だ明らかとなっていない。本研究では雄ラットを用いて胆管結紮 (BDL) モデルを作製し、BDL が壁細胞の 17 β -estradiol 合成分泌に与える影響、血中 17 β -estradiol 値の変化、肝機能に及ぼす影響について検討した。

【方法】 Wistar 系雄ラット (12 週齢) を用い、BDL 後 2 日 (BDL2d) から 7 日 (BDL7d) に組織採取を行った。対照 (Control) 群には偽手術を施した。血中 17 β -estradiol 量の測定は ELISA 法、各種遺伝子発現の測定は総 RNA 抽出・逆転写後の real-time RT-PCR 法、タンパク質量の測定は western blotting と免疫組織化学法、統計処理は分散分析と回帰分析を用いた。

【結果】 動脈血中 17 β -estradiol 量は BDL2d で Control 群の約 10 倍に増加し、その後も高値を維持し続けた。門脈血中 17 β -estradiol 量も BDL2d で Control 群の約 4.9 倍に増加し、BDL7d まで高値を示した。BDL による動脈と門脈血中 17 β -estradiol 量の変動に正の相関関係が認められた。Control 群と比較して胃粘膜上皮中 aromatase 遺伝子 (*Cyp19a1*) の発現量は BDL7d で増加し、aromatase タンパク質量は Control 群の 152% に増加した。肝臓において、エストロゲン受容体遺伝子 *Esr1* の発現量は BDL2d と BDL4d で Control 群の約 30% にまで減少し、BDL7d では 91% にまで回復した。また、肝臓 ER α タンパク質量の変化にも同様の傾向が認められた。肝臓のステロイド代謝酵素の一つ *Cyp7a1* 発現量は Control 群の 54-71%、*Akr1c3* は 29-51% に減少し、雄特異的 *Cyp2c11* と *Cyp3a2* は大幅に減少し、雌特異的 *Cyp2c12* は増加した。

【結論】 本研究において胆管結紮により、1) 壁細胞の *Cyp19a1* 発現量と aromatase タンパク質量が増加する、2) 門脈血中および動脈血中 17 β -estradiol 量が増加する、3) 肝臓の *Esr1* 遺伝子とその ER α タンパク質量の減少や CYP 遺伝子発現の変化が生じることが示された。以上の結果から、胆管結紮による血中 17 β -estradiol の変化は、胃の壁細胞による 17 β -estradiol の合成分泌が増加したこと、そして、肝臓での取り込みと分解が抑制されたことに起因する可能性が示された。本研究から、種々の肝機能低下に伴う血中 17 β -estradiol の増加とエストロゲン関連症状は、胃の壁細胞によって合成分泌される 17 β -estradiol と密接に関連することが示唆された。

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: 小林 裕人
論文 題目: 胆管結紮が胃の壁細胞の 17β -estradiol 合成分泌に及ぼす影響と
血中 17β -estradiol の増加への関与

審査 委員: 主査 後藤 薫, 
副査 内藤 輝, 
副査 齋藤 貴文, 

審査終了日:平成26年 8 月 19 日

論文審査結果要旨

卵巣に加えて、胃の壁細胞にも芳香化酵素 aromatase が存在し、多量の 17β -estradiol が合成分泌されることが報告されている。この 17β -estradiol は門脈を介して運ばれ、肝細胞のエストロゲン受容体に結合し、肝機能の維持に関与すると考えられる。肝機能障害によりエストロゲン分解が抑制され、男性では女性化乳房などのエストロゲン関連症状をもたらすことが良く知られているが、壁細胞の 17β -estradiol 合成分泌機構に関する研究は少なく、肝機能と胃の 17β -estradiol 合成分泌との関連性には不明な点が多い。

本研究において小林裕人氏は、雄ラットを用いて胆管結紮による急性肝障害モデルを作製し、血中 17β -estradiol 値の変化、胃の壁細胞における 17β -estradiol 合成分泌、および肝臓のステロイド代謝酵素に及ぼす影響について検討し、以下の結果を得た。

- 1) 17β -estradiol 量は、胆管結紮 2 日目において、動脈血中ではコントロール群の約 10 倍に、また門脈血中でも約 4.9 倍に増加し、7 日目まで高値を示した。
- 2) 胃粘膜上皮における aromatase 蛋白量は、胆管結紮7日目において、コントロール群の約 1.5 倍に増加した。
- 3) 肝臓のエストロゲン受容体蛋白量は、胆管結紮2日目においてコントロール群と比較し約 30% 減少するが、その後次第に回復した。
- 4) 肝臓のステロイド代謝酵素の中で、雄特異的 *Cyp2c11* と *Cyp3a2* は大幅に減少し、一方雌特異的 *Cyp2c12* は増加した。

以上の結果から小林氏は、胆管結紮による急性肝障害モデルにおいて、胃の壁細胞からのエストロゲン合成分泌が増加し、一方では肝臓におけるエストロゲン代謝が抑制されることにより、門脈中および動脈血中におけるエストロゲン量が増加するのではないかと推察した。またこの時、肝臓におけるステロイド代謝系酵素の発現パターンが、雄型から雌型へ変化することを明らかにした。本研究は、肝障害において胃からのエストロゲン分泌合成が増加した、肝細胞におけるステロイド代謝酵素の発現が変化するという新しい知見を明らかにし、肝障害の病態解明に寄与すると考えられる。よって学位審査委員会は本研究が博士（医学）の授与に値するものと判定した。