氏　　　　名	鈴　木　聡
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　4212　号
学位授与の日付	平成２２年　９月３０日
学位授与の要件	医歯薬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	Responses to Surgical Stress after Esophagectomy: Gene Expressions of Heat Shock Protein 70, Toll-Like Receptor 4, Tumor Necrosis Factor-Alpha, and Inducible Nitric Oxide Synthase （食道癌手術後の外科侵襲に対する生体反応：HSP70,TLR4, TNF-α,iNOSの遺伝子発現に関して）
論文審査委員	教授　三好 新一郎　教授　藤原 俊義　准教授　松浦 栄次

学位論文内容の要旨

食道癌手術のような大手術後には、様々なメディエーターの相互作用が術後炎症反応の重要な役割を担っている。Heat Shock Protein 70 (HSP70)は、ストレス状況下で発現が誘導され、Toll-Like Receptor-4 (TLR4)に結合し、その後の情報伝達経路を活性化することによって炎症性サイトカインである tumor necrosis factor-α (TNF-α)や inducible nitric oxide synthase (iNOS)の転写を促進すると報告されている。我々は、食道癌術後患者 11 名と成人健常人(対照群)6 名の末梢血単核球細胞における、HSP70, TLR4, TNF-α, iNOS の mRNA 発現を real-time polymerase chain reaction (RT-PCR)を用いて測定し、これらの相関を調査した。患者群では、術後 1 日目の HSP70 mRNA 発現が対照群と比較して有意に増加しており、また術後の HSP70 と TLR4 mRNA 発現は正の相関を認めた。反対に、炎症性サイトカインの TNF-α や iNOS mRNA 発現は、術後早期では対照群と比較して有意に低下していた。さらに、TLR4 mRNA と血漿コルチゾール値の間に正の相関を認めた。このことから、術後早期に活性化された HSP70-TLR4 情報伝達経路を抑制するためにコルチゾールが誘導され、その結果炎症性サイトカインの発現が抑制された可能性が示唆された。食道癌手術後早期においては、炎症反応、抗炎症反応が同時に起こっており、HSP70-TLR4 情報伝達経路はそのバランスを保つために重要な役割を担っていると考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究は、大手術における手術浸襲のメカニズムを明らかにする目的で、食道癌術後の末梢血単核球細胞（PBMC）における HSP70,TLR4,TNF-alpha, iNOSのmRNA 発現をPCRを用いて測定。さらに、ストレスホルモンであるコルチゾールとこれら mRNA の関連を検討したものである。その結果、術後早期に、HSP70,TLR4 は上昇、TNF-alpha, iNOS は減少していた。また、TLR4 mRNA と血漿コルチゾール値の間に性の相関を認めた。以上の結果は、食道癌手術後早期においては炎症反応と抗炎症反応が同時に起こっている可能性を示唆するものであり、重要な知見と得た価値ある業績と認める。

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。