

氏名	若林 宏
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4404 号
学位授与の日付	平成 25 年 6 月 30 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)
学位論文題目	Spred-2 deficiency exacerbates acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice (Spred-2の欠損はマウスアセトアミノフェン誘発肝障害を増悪させる)
論文審査委員	教授 山本 和秀 教授 西堀 正洋 教授 八木 孝仁

学位論文内容の要旨

MAP キナーゼはアセトアミノフェン誘発肝障害に関連しているが、そのメカニズムはよく知られていない。今回我々は Sprouty-related EVH-domain-containing protein 2(Spred-2)がアセトアミノフェン誘発肝障害において Ras/ERK 経路を介して抑制的に働くことを証明した。Spred-2 ノックアウトマウスでは野生型に比べ CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、NK 細胞が増加し、より強い肝障害がみられた。アセトアミノフェンで障害された Spred-2 ノックアウトマウスの肝臓では CXCL9 および CXCL10 が増加しており、これらのケモカインは Kupffer 細胞で強く発現していた。Spred-2 ノックアウトマウスから分離した Kupffer 細胞はアセトアミノフェンやインターフェロン γ の刺激で CXCL9 および CXCL10 を多く産生した。NK 細胞を除去するとアセトアミノフェン誘発肝障害は軽減、肝臓組織中の CD4 陽性 T 細胞および CD8 陽性 T 細胞が減少し、インターフェロン γ の発現も減少していた。これらの結果より Spred-2 は Kupffer 細胞、NK 細胞の制御下にアセトアミノフェン誘発肝障害を軽減させると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究では、アセトアミノフェン(APAP)誘発肝障害における MAP キナーゼの関与について、SPred-2 ノックアウトマウス(KO)を用いて検討した。

Spred-2 KO では野生型に比べ CD4 陽性 T 細胞、CD8T 細胞、NK 細胞が増加し、強い肝障害が認められた。また CXCL9, CXCL10 が増加しており、Kupffer 細胞で強く発現していた。NK 細胞を除去すると APAP 肝障害は軽減し、IFN γ の発現低下、浸潤 CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞が減少した。これらの結果より、APAP 肝障害では Spred2 が Ras/ERK 経路を介して抑制的に働くこと、Kupffer 細胞、NK 細胞の制御下に肝障害を軽減させることを示した点で興味深い。

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。