

氏名	谷岡 野人
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 4535 号
学位授与の日付	2021 年 9 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 (学位規則第 4 条第 2 項該当)
学位論文題目	Role of the Transcription Factor BTB and CNC Homology 1 in a Rat Model of Acute Liver Injury Induced by Experimental Endotoxemia (敗血症によるラット急性肝傷害モデルにおける転写因子 Bach1 の役割)
論文審査委員	教授 岡田裕之      教授 中尾篤典      教授 草野展周

#### 学位論文内容の要旨

敗血症による急性肝傷害では肝ヘム蛋白から遊離したヘムが酸化ストレスを増強し傷害を増悪させることが示唆されている。BTB and CNC Homology 1 (Bach1) はヘム分解の律速酵素ヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1) の抑制性転写因子であり、遊離ヘムの増加により Bach1 がヘムと複合体を形成し核外移行することで HO-1 の細胞保護的作用が誘導される。本研究ではリポポリサッカライド (LPS) 静脈内投与によるラット敗血症モデルを用い、肝傷害での Bach1 の動態について検討した。LPS 投与後、HO-1 mRNA の発現増加とヘム合成の律速酵素  $\delta$ -アミノレブリン酸合成酵素 (ALAS1) mRNA の発現低下が確認され、ヘム濃度上昇が示唆された。一方、核内 Bach1 タンパクは LPS 投与直後に著明に減少し、次いで Bach1 mRNA の強誘導が確認された。ヘミン投与でも同様の現象が確認され、核内 Bach1 タンパク消失に肝傷害によるヘム増加の関与が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

ヘム反応性転写因子である Bach1 は通常核内に存在しているが、炎症等の刺激により、酸化ストレスの増強や傷害の増悪を引き起こす遊離ヘムが増加してくると、その遊離ヘムと結合して核外に移動する。その際、転写活性因子 Nrf2 が流入してくる。それらの核内外の移動によりヘムオキシナーゼ 1 (HO-1) は活性化し、遊離ヘムの分解に働く。本研究はヘム分解経路において重要な役割を担う Bach1 の動態について LPS 誘導ラット肝障害モデルでの研究である。Nrf2 の核内移動の証明や増加した遊離ヘムの直接的定量を示すには至らなかった limitation はあるものの、LPS 刺激による炎症下における核内 Bach1 の著明な低下と、次いで起こる Bach1 mRNA の強誘導を動物実験で初めて証明した意義ある研究と考える。

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。