氏　　名	宮　宗　秀　明
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　4057　号
学位授与の日付	平成１７年９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	Obstructive jaundice increases sensitivity to lipopolysaccharide via TLR4 upregulation : Possible involvement in gut-derived hepatocyte growth factor-protection of hepatocytes （閉塞性黄疸におけるTLR4発現増強を介したLPSに対する感受性亢進 ： 消化管由来のHGFによる肝細胞防御）
論文審査委員	教授　小出　典男　教授　中山　睿一　助教授　池田　正徳

学位論文内容の要旨

閉塞性黄疸患者における術後敗血症の高い合併率を lipopolysaccharide（LPS）の受容体である Toll-like receptor-4（TLR4）発現の面から解析した。Wistar ラットを用い、胆管結紮２週間後に LPS を経腸管内投与する BDL 群と、Sham operation を施行し同様に LPS を投与する Control 群とを作成した。LPS 投与前後に静脈および門脈から採血し、肝機能（AST/ALT/T-Bil、）とサイトカイン（TNF-α/IL-6/HGF）をそれぞれ測定した。また、肝、小腸の組織片を採取し、TLR4/CD14 mRNA、並びに、TLR4/CD14/CD68 蛋白発現を RT-PCR 法と免疫組織染色にて解析した。BDL 群では、LPS 投与２時間後に静脈血中の TNF-α/IL-6 値が、また、６時間後に AST/ALT/T-Bil が有意に上昇したのに対し、Control 群では LPS 投与前後に変化を認めなかった。BDL 群において、HGF 値は LPS 投与前から高値を呈し、LPS 投与後、静脈血では減少、門脈血では逆に増加した。肝、小腸いずれの組織においても、LPS 投与２時間後に TLR4/CD14 mRNA 発現が増強し、TLR4/CD14/CD68 蛋白発現も LPS 投与６時間後に増強した。以上のことから、閉塞性黄疸下では、肝臓および小腸において TLR4 発現増強を介し LPS に対する感受性が亢進していることが明らかにされた。小腸と肝臓における単球系細胞の LPS 感受性亢進が TNF-α産生を増強し、肝障害を惹起すると考えられた。また、BDL 群における消化管由来の HGF 産生の亢進から、黄疸下においても肝障害に対する腸管の防御機構が作動していることが示唆された。

論文審査結果の要旨

閉塞性黄疸患者では術後敗血症やそれに伴う肝機能の悪化が高率にみられる。これらの病態解析を目的として、本研究では胆管結紮ラットを用いて胆管結紮２週間後に lipopolysaccharide（LPS）を腸管内に投与して閉塞性黄疸時の感染モデルを作成している。このモデル系において LPS 受容体である Toll-like receptor4（TLR4）の肝臓および小腸での発現動態と静脈血および門脈血での肝障害起因サイトカインである TNF-α、HGF、肝酵素の推移を検討している。胆管結紮後２時間から静脈血中の TNF-α が上昇するとともに、HGF は静脈血中では低下し門脈血中で上昇した。これに平行して胆管結紮後２時間から肝では小葉内単球と小腸での TLR4 の発現がｍＲＮＡレベルおよび蛋白レベルで上昇することが確認された。このことは、閉塞性黄疸では肝臓・小腸における単球の LPS 感受性亢進により TNF-α産生が増強して肝障害が惹起されていること、同時に消化管由来 HGF が動員されて肝障害の防御貴機転も作動していることを示唆するものである。これらの研究結果は閉塞性黄疸患者での病態を理解するうえで有用なものであり、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

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。