

審査結果報告書

平成30年2月5日

主査氏名 小川 元之



副査氏名 西村 和利



副査氏名 武田 裕



副査氏名 七里 真哉



1. 申請者氏名 : DM14018 西澤 伸恭

2. 論文テーマ :

Inhibition of mPGES-1 facilitates liver repair following hepatic ischemia/reperfusion injury through EP4 signaling in macrophages

(膜結合型プロスタグランジン E 合成酵素-1 阻害は、マクロファージにおける EP4 シグナルを介して肝虚血再灌流障害後の肝修復を促進する)

3. 論文審査結果 :

申請者は、左肝動脈、門脈左枝、胆管左枝をで 45 分間クリッピングし、70%肝部分温虚血再灌流障害モデルマウスを作成した。温虚血後の再灌流障害では、先ず肝細胞が著明な酸化ストレスにより障害され、プロスタグランジンは虚血後の肝細胞障害と修復に関与していることが知られている。PGE₂ が保護的な作用を示すとの報告がある一方で、COX-2 阻害薬が保護的作用をする、つまり COX-2 由来の PGs が肝障害を促進するという報告もある。従って、内因性 PGE₂ の肝虚血再灌流障害における役割は十分に解明されていない。そこで本研究では肝温虚血再灌流障害後の肝細胞障害と修復に関する PGE₂ の役割を解明すべく、ノックアウトマウス、FACS、Microarray 等の実験系を組み詳細な検討がなされていた。その結果、本研究では、PGE₂ が EP4 受容体シグナルを介して、肝虚血再灌流障害後に組織内に誘導されたマクロファージを炎症性マクロファージに誘導することで組織障害を促進することを明らかにした。更には、PGE₂ の最終合成酵素である mPGES-1 を阻害する薬剤として Compound III を投与することにより、肝虚血再灌流障害後の肝細胞障害を抑制することを突き止めた。Compound III は今後臨床応用が期待される薬剤であり、本研究は将来の臨床医学において極めて重要な研究結果をもたらした。また、主査および副査からの質問に対する申請者の回答から、本研究結果は肝虚血再灌流障害後の肝修復だけでなく、脳をはじめとする他臓器における虚血再灌流障害後の組織修復メカニズムの解明およびその治療に関し多大な情報を提供するものであることが明らかになった。

以上を踏まえ、主査および副査の審査の結果、申請者は医学博士の学位に相応しいものと結論した。