





# 審査結果報告書

平成 29 年 2 月 6 日

主査	氏名	恩田 貴志	
副査	氏名	岩村 正嗣	
副査	氏名	早川 和重	
副査	氏名	佐藤 之俊	

1. 申請者氏名 : DM13020 古城 憲

2. 論文テーマ :

BLT1 signalling protects the liver against acetaminophen hepatotoxicity by preventing excessive accumulation of hepatic neutrophils

(BLT1 受容体シグナルは好中球の過剰な集積を阻害することでアセトアミノフェン肝障害に対して防御的に作用する)

3. 論文審査結果 :

アセトアミノフェン(APAP)の過量投与は出血性壊死とトランスアミナーゼ ALT 高値を認める特徴的な肝障害を引き起こす。この肝障害は、APAP の代謝産物の蓄積により生じる。さらに、引き続き起こる免疫反応が障害を調節していることが知られているが、好中球などの免疫細胞の集積が APAP 肝障害に於いてどのような役割をしているかは明らかとなっていない。本研究では、APAP 肝障害が好中球の集積を含む炎症反応に及ぼす影響について検証するために、①APAP 過量投与後のマウスの生存率、肝障害度の評価②免疫染色による壊死巣への好中球の集積③リアルタイム-PCR によるサイトカイン、ケモカイン、レセプター、血管内皮細胞増殖因子 VEGF-A やその受容体 VEGFR などの mRNA 発現の検討④GSH/GSSG assay を用いた GSH/GSSG 産生量の検討⑤フローサイトメトリーによる好中球の分析、肝組織の好中球の活性化の分析⑥骨髓由来好中球の移入後の肝障害の評価⑦好中球の LTB4 刺激後のリアルタイム-PCR による好中球の mRNA の検討などを行った。その結果 BLT1 受容体シグナルは、障害肝への過剰な好中球の集積を抑制し、活性酵素、TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、MMP-9 の産生を阻害することで肝障害に対して防御的に働いていることが示唆された。

審査ではこの研究に対して、実験方法、過去の BLT-1 受容体シグナルの論文との関連、統計的手法、臨床的応用の可能性などについて多数の質問があった。これに対して本人は適切に回答、説明を行った。本論文は、学位論文に値する論文であると承認されると共に、研究者は学位授与に相応しい学識を有していると判断された。