

審査結果報告書

2021 年 2 月 5 日

主 査 氏 名

天野英樹



副 査 氏 名

隈元唯介



副 査 氏 名

日高央



副 査 氏 名

三坂信



1. 申請者氏名 : DM17002 大高 史聖

2. 論文テーマ :

Role of TP receptors and platelets in hepatic sinusoidal obstruction syndrome

(肝類洞閉塞症候群における TP 受容体、血小板の役割)

3. 論文審査結果 :

肝類洞閉塞症候群(Sinusoidal Obstruction Syndrome: SOS)は骨髄移植や化学療法との関連が示され、重症な場合、血小板減少や病変部に血小板の集積を促進することで多臓器不全を促し最終的には死に至る重篤な疾患である。

申請者は Thromboxane_{A2} 受容体欠損マウス(TP^{-/-})と野生型マウス(WT)で Monocrotaline (MCT)を用いて SOS 様モデルを作成し、SOS の病態進行に血小板が関与するか否か比較検討した研究である。MCT 投与し 48 時間後 TP^{-/-}は WT と比較し肝障害部位での肝類洞内皮細胞の構造が不明瞭になり、更に類洞障害関連マーカーの有意の上昇を認め、TP 受容体シグナルが MCT 誘導の肝障害を抑制する可能性を見出した。更に *In vitro* で WT と TP^{-/-}由来の類洞内皮細胞に選択的 TP 受容体アゴニスト(U-46619)を添加すると対照群と比較し有意に類洞障害関連マーカーの発現の低下を認めことから TP 受容体シグナルが類洞障害の進展に関与することを明らかにした。この MCT 誘導による肝障害は血小板輸血で抑制を認めたことより、活性化された血小板が MCT 誘導性の肝障害を抑制することを明らかにした。以上より TP 受容体シグナル及び活性化血小板が SOS の進展を予防する効果があることを示した。申請者の研究は臨床的な観点からも非常に価値が高く、それをまとめた論文も大変優れており、学位論文として相応するものである。加えて、審査の場においても適切な研究提示と質問への回答が得られたため、審査員全員の合意の上で申請者の学位審査は合格に至った。