





審査結果報告書

2021年 2月 9日

主査	氏名	岩 渕 和 也	
副査	氏名	三 枝 信	
副査	氏名	日 高 央	
副査	氏名	村 雲 芳 樹	

1. 申請者氏名 : DM17023 中本 修司

2. 論文テーマ :

肝樹状細胞によるプロスタグランジン E₂-EP₃ 受容体シグナルを介した肝修復制御機構の解明

3. 論文審査結果 :

申請者は、プロスタグランジン(PG) E₂と肝虚血再灌流傷害 (ischemia-reperfusion injury; I/R) に関する先行研究を踏まえ、特に PGE₂/EP₃ シグナル系の I/R に対する役割を明らかにする目的で、野生型 (C57BL/6) マウス(WT)と EP₃^{-/-}マウス(EP₃^{-/-})で I/R を実行した。その結果、I/R 後 6 h では WT・EP₃^{-/-}間にて血清 ALT 値・壊死面積で差を認めなかったが、24~72 h では EP₃^{-/-} > WT となり、EP₃^{-/-} は壊死巣の修復遅延を呈した。また肝細胞の PCNA 陽性細胞も少なく、肝増殖に関わる成長因子も有意に低値であった。傷害肝に集積した CD68⁺ マクロファージ (Mφ) 数も EP₃^{-/-} > WT であったが、修復に重要な役割を果たす修復性 Mφ (Ly6^{hi} Mφ; M₂) と炎症性 Mφ (Ly6^{hi} Mφ; M₁) の内訳は M₁ が WT < EP₃^{-/-}、M₂ で WT > EP₃^{-/-} であった。この違いをもたらす要因を探索すると、WT では傷害/健常境界部に CD11c⁺EP₃⁺樹状細胞 (monocyte-derived DC; moDC) が集積していることが明らかとなった。moDC は PGE₂/EP₃ agonist の作用で、骨髄由来 Mφ (BMM)に可溶性因子 (IL-13 であると同定) を介してマンノース受容体, Fizz1, IL-10 の発現を誘導し、BMM の M₂ への分化を促進した。以上より、EP₃ シグナルは肝 I/R に対し Mφ を介した修復機転により防護的に機能することを明らかにした。発表後、副査の村雲教授より I/R 傷害、EP₃ agonist とそのシグナル、解析している肝の傷害部位、三枝教授より炎症性と修復性 Mφ の機能の違い、HGF や EGF を主に産生する肝内の細胞、日高准教授より I/R 傷害を促進あるいは抑制する因子は何か、IL-13 の作用、腸内細菌の関与、主査岩渕より moDC を肝に誘引する因子、IL-13 が作用する Ly6^{hi} Mφ の由来、Ly6^{hi} Mφ への形質転換は M₁ あるいは M₀ からか、本研究の成果を肝切除や移植に応用する際は細胞か EP₃ agonist か、などに関する質問がなされ、申請者はいずれの質問にも適切な回答を行った。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院医療系研究科博士課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。