

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 雄谷 慎吾

論 文 題 目

Inhibition of Toll-like receptor 4 suppresses liver injury induced by biliary obstruction and subsequent intraportal lipopolysaccharide injection

(Toll-like receptor 4 を阻害することは胆管閉塞およびそれに続く経門脈的 lipopolysaccharide 投与による肝障害を抑制する)

論文審査担当者

主 査 委 員

名古屋大学教授

小寺 泰弘



名古屋大学教授

委 員

後藤 秀実



名古屋大学教授

委 員

中村 栄男



名古屋大学教授

指導教授

柳野 正人



論文審査の結果の要旨

肝門部胆管癌の手術では、胆管が閉塞した状態での大量肝切除が必要な場合がある。また、大量肝切除術の侵襲に伴い bacterial translocation (BT) や菌血症が高率に発生することがわかっている。

胆管閉塞状態に second hit として菌血症が加わると重篤な肝障害が生じることは以前の研究で知られているが、その詳細なメカニズムについてはいまだ十分にわかっていない。

本研究では、胆管閉塞状態のラットに経門脈的 LPS 投与を行うモデルを用いて、閉塞性黄疸に BT が加わることにより誘発される肝障害の詳細なメカニズムを肝内の Toll-like receptor 4 (TLR4) 発現を中心に詳細に検討し、新たな治療法の開発を行った。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 各グループの生存率を観察したが、BDL グループでは 8 時間以内に 50% のラットが死亡した。ドレナージ、TAK-242、ガドリニウムクロライドによる治療群では、24 時間後の生存率がそれぞれ、92%、100%、83%であった。また、その後 5 日目まで観察したが、死亡したラットは認めなかった。
2. 胃全摘術後など十二指腸乳頭へアプローチできない場合、また抗凝固療法などを行っていて経皮経肝ドレナージによるリスクが高い場合などで、ドレナージが安全に行えない場合では TAK-242 が有効かもしれない。
3. 手術の侵襲により BT が誘発されることは分かっているので、術前に TAK-242 を使用することにより術後の肝機能障害、敗血症などを予防することが可能かどうかの研究が必要である。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	雄谷 慎吾
試験担当者	主査 小寺 泰弘			
	指導教授 柳野 正人			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. TAK-242を使用した場合の長期的なラットの生存率について 2. 実臨床でドレナージが行えず、TAK-242の使用が想定される状況について 3. 今後のTAK-242のさらなる研究、展望について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				