

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 赤 井 翔

論 文 題 目

Kupffer cell-mediated exacerbation of methimazole-induced  
acute liver injury in rats

(ラットにおける Kupffer 細胞を介したメチマゾール誘導性  
肝障害の増悪)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

加藤 昌志 


名古屋大学教授

委員

山田 清文 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

指導教授

横井 毅 

## 論文審査の結果の要旨





メチマゾール (MTZ) は甲状腺機能亢進症の治療薬として使用されているが、稀にヒトで肝障害を起こすことが報告されている。マウスにおける MTZ 誘導性肝障害発症には T helper 2 細胞関連の免疫因子が関与していることが以前報告されているが、ラットに関する報告はなされていない。今回、マウスと同様に非臨床安全性試験で使用されるラットを用いて MTZ 誘導性肝障害モデルを作成し、その肝障害発症機序の種差について検討した。その結果、MTZ 誘導性肝障害の増悪機序には明らかな種差が認められ、ラットにおける増悪には自然免疫、特に Kupffer 細胞の活性化を伴う HMGB1-TLR4 signaling pathway が関わっている可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 一般的に肝障害研究で使用されている医薬品はアセトアミノフェンであるが、アセトアミノフェン誘導性肝障害はラットにおける肝毒性発現が弱いことが報告されており、マウスとラットで同程度の肝障害を惹起させた上で肝障害増悪のメカニズムを検討するのは不向きだと考えた。今回 MTZ も含め様々な医薬品を検討したところ、MTZ は同様の投与手法で同程度の肝障害がマウス及びラットで発現することが明らかとなったため、MTZ を用いた検討を実施した。
2. L-Buthionine-S, R-Sulfoximine (BSO) 投与によるグルタチオン減少モデル動物を用い、様々な医薬品でヒト特異的だと報告されている肝障害が検出できるか検討してきた。しかし、トログリタゾンやベンズブロマロンのような医薬品の肝障害はこのグルタチオン減少モデル動物では検出できないことから、グルタチオン減少モデル動物がすべての医薬品誘導性肝障害を検出できないと考えている。一方、創薬開発で使用できる *in vivo* の肝障害検出ツールとしては BSO 投与によるグルタチオン減少モデル動物が一般的であり、同モデルで検出できる薬物誘導性肝障害のデータを提供することは、今後の創薬開発に貢献できると考えられる。
3. 肝臓に常在する CD68 陽性 Kupffer 細胞が肝障害を惹起する化合物投与後 6 時間で増殖する報告がないことから、ラット MTZ 誘導性肝障害で増加した CD68 陽性細胞は単球由来マクロファージの可能性も考えられる。実際に肝臓で炎症反応が惹起された際には単球が遊走して Kupffer 細胞と同様の働きをする可能性を示唆した報告もあり、この MTZ 誘導性肝障害モデルにおいても血液中の単球が肝臓に遊走し、CD68 陽性細胞が増加した可能性は考えられる。しかし、肝臓の Kupffer 細胞特異的に作用する塩化ガドリニウム投与で MTZ 誘導性肝障害が減弱したことから、肝臓に常在する Kupffer 細胞が肝障害の発症及び増悪に寄与していることが示唆された。

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	赤井 翔
試験担当者	主査	加藤昌志  山田清又  豊岡伸哉 		
	指導教授	横井 毅 		
(試験の結果の要旨)				
<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"> <li>1. 種差検討においてMTZ誘導性肝障害に着目した理由について</li> <li>2. BSOを用いてグルタチオンを減少させた肝障害モデルの有用性について</li> <li>3. MTZ誘導性肝障害におけるKupffer細胞数増加について</li> </ol> <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、トキシコゲノミクス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>				