

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 横井 剛

論 文 題 目

Inhibition of Toll-like receptor 4 ameliorates experimental postischemic injury in the cholestatic liver through inhibition of high-mobility group box protein b1 (HMGB1) signaling

(Toll-like receptor 4 阻害剤はラット胆汁鬱滞モデルにおいて
high-mobility group box protein b1 (HMGB1)活性を抑制して
虚血再灌流後肝障害を軽減する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

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

後藤百乃 

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

別紙 1 - 2

今回、ラット胆汁鬱滞モデルを作成し、胆汁鬱滞性肝に虚血再灌流(I/R)を加えることにより重度の肝障害と肝内 TLR4 発現の上昇を引き起こすことを確かめた。正常肝に対し I/R を加えても肝壊死が観察されなかったのに対し、胆汁鬱滞性肝で過剰な肝壊死が観察されたことは、胆汁鬱滞性肝が正常肝と比較し I/R の侵襲に対して感受性が高まっていることを示唆した。AST 値と肝内 TLR4 発現量は強い相関を示し、HMGB1 値とも相関を示しており、胆汁鬱滞性肝における I/R 後肝障害のメカニズムとして、TLR4 シグナル伝達と血中 HMGB1 放出が重要であることが示唆された。TLR4 阻害剤である TAK242 を投与することにより TLR4 発現およびその活性が阻害され、閉塞性黄疸肝に対する I/R 後肝障害が抑制されることが確かめられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 我が国では閉塞性黄疸肝に対し術前胆道ドレナージを施行せずに大量肝切除を行う可能性はほとんどないものの、他国では行われており、閉塞性黄疸肝に対する大量肝切除をする際の TLR4 阻害剤の臨床応用の可能性はあると考える。
2. 過去の当教室での研究結果より TAK242 の投与量を 1mg/kg としたが、人に対して使用する際に同濃度で効果が得られるかは不確かである。TAK242 が敗血症治療薬として臨床試験に用いられた際の使用量は 1.2mg もしくは 2.4mg/kg/日の持続投与であり、今回の実験の容量よりはるかに多い。
3. 今回のラット胆汁鬱滞モデルでは胆管結紮後 7 日の状態を閉塞性黄疸肝とみなして実験を行ったが、実際の胆管癌患者ではさらに長い時間を経て閉塞性黄疸となっており、実際の閉塞性黄疸肝を模しているかは不確かである。また虚血再灌流時間を 30 分としたが、胆管結紮群では虚血再灌流時間が 30 分を超えると死亡する個体もあったため 30 分とした。再手術後の犠牲死までの時間は、血清肝酵素や肝内炎症関連遺伝子発現が最も高値であった 4 時間とした。

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	横井 剛
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. TLR4阻害剤TAK242の大量肝切除時の臨床応用について 2. TAK242の使用量について 3. ラット胆汁鬱滞性肝モデル、虚血再灌流モデルについて <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>				