

## 論文審査の要旨 (甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御学領域 消化器外科学教育研究分野 若狭 悠介
指導教授氏名	袴田 健一
論文審査担当者	主 査 今泉 忠淳 副 査 高橋 識志 副 査 黒瀬 顕
<p>(論文題目) Delay in hepatocyte proliferation and prostaglandin D2 synthase expression for cholestasis due to endotoxin during partial hepatectomy in rats (肝部分切除後ラットにおけるエンドトキシン誘発性胆汁うっ滞に伴う肝再生遅延とプロスタグランジン D2 合成酵素発現)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>肝臓は切除を行っても自ら再生する能力を有するが、大量肝切除後に感染を伴った場合には高ビリルビン血症や高胆汁酸血症が遷延し、肝不全および肝再生遅延を誘発することが知られている。しかし、その病態と機序については明らかになっていない。本研究では、Sprague-Dawley (SD) 雄性ラットを用い、全身麻酔下に開腹し 70%肝切除を行った後、lipopolysaccharide (LPS) 75<math>\mu</math>g を下大静脈に注入した。これをラット肝切除後感染性肝不全モデルとして、肝臓における遺伝子およびたんぱく質の発現変動を、マイクロアレイ、RT-PCR、Western blotting、免疫組織化学染色を用いて解析した。</p> <p>結果は以下のとおりであった。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LPS+70%肝切除群においては著明な高胆汁酸血症、高ビリルビン血症を認めた。</li> <li>2. DNA 複製に関与する遺伝子である Rrm2 および Pcn1 の mRNA 発現は、LPS+70%肝切除群で有意に減少し、遅延した。</li> <li>3. 炎症性サイトカインの Cxcl9 の発現は、LPS 投与によりクッパー細胞において増加した。</li> <li>4. 細胞増殖を抑制する可能性が指摘されている Ptgs2 のタンパク質発現は、LPS+70%肝切除群の肝細胞で増加した。</li> </ol> <p>本研究は、ラット大量肝切除後感染合併モデルにおける肝再生遅延には、クッパー細胞における Cxcl9 の発現や、肝細胞における Ptgs2 の発現亢進が関与している可能性を明らかにし、Cxcl9 や Ptgs2 が肝再生遅延を抑制するターゲットとなり得る可能性を示した新規性の高い論文であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Molecular Medicine Reports 20: 4367-4375, 2019