

氏名	篠 浦 先
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 4014 号
学位授与の日付	平成17年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Extensive gut resection increases sensitivity against lipopolysaccharide via TLR4 upregulation: Possible involvement in short bowel syndrome-induced liver injury (小腸広範囲切除によるTLR4発現上昇を介するLPSに対する感受性増大：短腸症候群における肝障害)
論文審査委員	教授 白鳥 康史 教授 小熊 惠二 助教授 伊達 洋至

#### 学位論文内容の要旨

短腸症候群 (Small bowel syndrome:SBS) 起因性肝障害の機序を Toll like receptor (TLR) 発現の面から解析した。Wistar ラットを用い、75%小腸広範囲切除を施行した SBS 群と、腸管離断後再縫合した非切除 Control 群を作成した。2週間後再開腹し LPS を腸管内投与し、LPS 投与後、門脈 (PV) と下大静脈 (IVC) から経時的に採血し、AST/ALT と各種サイトカインを測定した。さらに、小腸と肝組織を採取し、TLR4/CD14 蛋白と mRNA 発現を免疫組織染色と RT-PCR 法にて解析した。Control 群では LPS 投与後 AST/ALT の有意な上昇を認めなかったが、SBS 群では LPS 投与 2h/6h 後に AST/ALT 値の有意の上昇を認めた。また、Control 群では LPS 投与後、PV/IVC 中の TNF- $\alpha$ /IL-1 $\beta$ /IFN- $\gamma$ /IL-6 の有意の上昇は認めなかったが、SBS 群では LPS 投与 2h/6h 後に、TNF- $\alpha$ /IL-6 の有意の上昇を認め、TNF- $\alpha$  は PV 中において、IL-6 は逆に IVC 中においてそれぞれ有意に高かった。一方、SBS 群においては PV 中における HGF の上昇も認められた。免疫組織染色並びに RT-PCR 法にて、SBS 群残存小腸における TLR4 蛋白と mRNA 発現の増強傾向が確認された。以上のことから、小腸広範囲切除後の小腸においては、単球系細胞の TLR4 発現が増強しており、結果として LPS に対する感受性が亢進しているものと推測された。このことが、SBS 腸管における TNF- $\alpha$  の産生増強を招来し、結果として肝機能障害を引き起こす一因になってことが示唆された。また、小腸と肝臓から HGF/IL-6 産生がそれぞれ肝庇護的に代償性に産生されていることも確認された。

#### 論文審査結果の要旨

短腸症候群 (Small bowel syndrome:SBS) 起因性肝障害の機序を Toll like receptor (TLR) 発現の面から解析した。75%小腸広範囲切除を施行した SBS 群と、腸管離断後再縫合した非切除 Control 群を作成した。LPS を腸管内投与し、LPS 投与後、門脈 (PV) と下大静脈 (IVC) から経時的に採決し、AST/ALT (肝障害) と各種サイトカインを測定し、さらに、小腸と肝組織を採取し、TLR4/CD14 蛋白と mRNA 発現を免疫組織染色・RT-PCR 法にて解析した。

その結果、小腸広範囲切除後の小腸においては、単球系細胞の TLR4 発現が増強しており、結果として LPS に対する感受性が亢進しているものと推測された。このことが、SBS 腸管における TNF- $\alpha$  の産生増強を招来し、結果として肝機能障害を引き起こす一因になっていることが示された。また、小腸と肝臓から HGF/IL-6 産生がそれぞれ肝庇護的に代償性に産生されていることも確認された。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。