

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 岡田 真典 |
| 授与した学位 | 博士 |
| 専攻分野の名称 | 医学 |
| 学位授与番号 | 博 甲第 5863 号 |
| 学位授与の日付 | 平成31年3月25日 |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当) |
| 学位論文題目 | SPRED2 deficiency may lead to lung ischemia-reperfusion injury via ERK1/2 signaling pathway activation (SPRED2欠損はERK1/2シグナル伝達経路の活性化を介して肺虚血再灌流障害を惹起しうる) |
| 論文審査委員 | 教授 西堀正洋 教授 木浦勝行 准教授 黒住和彦 |

学位論文内容の要旨

肺の虚血再灌流障害 (IRI)での炎症性変化は ERK1/2 シグナル伝達経路の活性化が関与している。また SPREDs は ERK1/2 経路を抑制する機能があるといわれている。肺 IRI での SPRED2 の役割についてマウス左肺門遮断モデルを用いて調べた。マウスには C57BL/6 野生型と *Spred2*^{-/-}を使用。実験群に 30 分間の肺門遮断後に 60 分間の再灌流を施した。また肺門遮断の 120 分前に ERK1/2 阻害剤である U0126 を *Spred2*^{-/-}マウスに投与した。結果として、虚血再灌流後の *Spred2*^{-/-}マウスの動脈血酸素分圧は有意に悪化し、その肺では好中球の集簇を伴う重度の炎症像を呈したが、U0126 投与により改善した。さらに虚血再灌流後の *Spred2*^{-/-}マウスで ERK1 が有意に活性化していた。ERK1/2 経路の活性化が好中球浸潤を伴う重度の肺 IRI に影響しており、SPRED2 は肺 IRI 抑制のターゲットとして期待し得ることが示された。

論文審査結果の要旨

本研究は、肺の虚血再灌流障害における炎症性過程の解析を目的に実施された。肺の虚血再灌流障害は、特に肺移植時の移植肺に認められる急性期障害であり、移植治療において重要な問題である。これまでの研究で、肺の虚血再灌流障害に ERK1/2 シグナル経路の活性化が関与していることが示唆されている。また、SPREDs は ERK1/2 経路を抑制する機能があるといわれている。本研究では、*Spred2*^{-/-}と野生型マウスを用いて、左肺門 30 分遮断と再灌流 60 分後における動脈血酸素分圧、肺組織における好中球集積、ERK1/2 リン酸化を調べ、さらに *Spred2*^{-/-}群における ERK1/2 阻害薬 U0126 の肺炎症に対する投与効果が検討された。その結果、虚血再灌流後の *Spred2*^{-/-}マウスの動脈血酸素分圧は有意に低下し、その肺組織では好中球の集簇を伴う重度の炎症像を呈したが、ERK1/2 阻害薬の U0126 の投与によりそれらは改善した。さらに、*Spred2*^{-/-}マウスでは、ERK1/2 のリン酸化反応が顕著で、U0126 投与で有意に抑制された。以上の結果から、肺の虚血再灌流障害における ERK1/2 活性化経路と SPRED2 の役割が強く示唆された。

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。