

氏 名	上田 俊秀
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 4 4 4 号
認 定 課 程 名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成26年2月13日
論 文 題 目	炎症性腸疾患におけるリコンビナント・トロンボモジュリンの効果に関する検討
審査担当専門委員	(主査) 自治医科大学 教授 菅 野 健太郎 浜松医科大学 教授 梶 村 春 彦 大学評価・学位授与機構 教授 中 原 一 彦

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、我が国でも近年増加している潰瘍性大腸炎におけるトロンボボジュリン(TM)の抗炎症作用と High mobility group box protein I(HMGB1)との関係に着目して、(1) マウス dextran sulfate sodium(DSS)腸炎モデルにおけるリコンビナント TM (rTM) の抗炎症効果を検討し、炎症性サイトカイン産生の抑制、腸炎の軽減が認められることならびに、HMGB1 発現浸潤細胞が減少することを示し、(2) マクロファージ由来細胞株 RAW264.3, ならびに内皮細胞株 bE ND.3 細胞系を用いた *in vitro* の実験で、rTM が炎症性サイトカインの産生や接着分子の発現抑制に働くことを示し、そのメカニズムの一つとして rTM による HMGB1 の抑制が関与していることを明らかにし、さらに(3) ヒト潰瘍性大腸炎組織でも炎症部位で HMGB1 陽性浸潤細胞が増加していることを示した。以上の知見から、上田氏は、rTM の抗炎症効果は、HMGB1 の抑制を介していると推察している。

HMGB1 は通常が DNA 結合蛋白として核内に存在するが、炎症や組織傷害の際にはアセチル化修飾を受けて細胞質へ移行し細胞外に放出され、それが炎症細胞の Toll-like 受容体(TLR)や, receptor for advanced glycation end products (RAGE)によって認識され炎症を増幅させることが明らかにされつつあるが、TM は HMGB1 と結合することによって、炎症の増幅を抑制すると考えられている。上田氏の研究は、潰瘍性大腸炎ならびにその実験モデルである DSS 腸炎を用いて、TM と HMGB1 との関連性を示した点に新規性が認められ、医学博士論文としてふさわしいと審査員が一致して判断した。

しかし、上田氏の平成 25 年に行われた今回の学位審査は、本来平成 24 年度時点で予定されていた審査が 1 年間延期されたものであり、HMGB1 に関する最近の研究の急速な進歩により、本論文での記述に若干変更を必要とする部分も認められた。しかし、審査を平成 24 年度段階での水準で行うとの学位授与機構での申し合わせにより、該当部分については若干の文言の変更のみとし、最近のこの分野の研究の進歩に関する新たな知見や新規文献の追加等の変更は求めないこととした。