

氏 名	西 山 潔
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 4 9 1 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27年2月13日
論 文 題 目	マウス肝切除後の肝再生における CD11b+Kupffer 細胞の役割 についての検討
審査担当専門委員	(主査) 東 京 大 学 教 授 小 池 和 彦 信 州 大 学 教 授 中 山 淳 大学評価・学位授与機構 教授 中 原 一 彦

審 査 の 結 果 の 要 旨

肝切除後の肝再生に自然免疫が関与していることが報告されているが、その機序の詳細については未だ不明な点が多い。肝再生をその開始、維持、停止の各過程に分けた場合、肝切除後早期に肝内の natural killer T(NKT)細胞が増加し、Kupffer 細胞の産生する tumor necrosis factor(TNF)や interleukin-6(IL-6)などのサイトカインや NKT 細胞の Fas/FasL を介した肝細胞増殖促進機構が肝再生開始に関与していることが報告されている。Kupffer 細胞はサイトカインを介して肝再生に関与すると推測されるが、最近 F4/80+ Kupffer 細胞には、分化と機能の異なる二つのサブセットが存在することが報告された。主にサイトカイン産生能を有する骨髄由来 CD 11b+ Kupffer 細胞と肝臓由来で主に貧色殺菌能を有するレジデント CD68+ Kupffer 細胞である。これら両 Kupffer 細胞が肝切除後の肝再生にどのように関与するかは未検討である。申請者は、肝再生における免疫細胞、特に異なる2つの Kupffer 細胞サブセットの関与について明らかにした。

本研究結果は、肝再生維持期に MCP-1/CCR2 を介して骨髄から肝に分化誘導された CD11b+ Kupffer 細胞が、NKT 細胞に引き続き、自らが産生する TNF によって FasL を発現し、Fas/FasL を介して肝細胞増殖の促進維持に寄与していることを初めて示したものである。また、肝再生停止期には NK 細胞の増加と活性化が観察され、NK 細胞の活性化による肝再生への抑制的影響が示された。肝切除後の肝再生には、MCP- 1/CCR2 を介して骨髄から肝に分化誘導される CD11b+ Kupffer 細胞が、自ら産生する TNF によって FasL を発現し、Fas/FasL 系を介して肝細胞増殖を促し肝再生維持に寄与すると考えられる。この新たな知見は、今後、新たな治療法の開発に結びつく可能性がある。本研究の成果は、肝再生における自然免疫の関わりの解明に寄与することが期待される。よって、本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。