

Blockade of the apelin-APJ system promotes mouse liver regeneration by activating Kupffer cells after partial hepatectomy

吉屋, 匠平

<https://hdl.handle.net/2324/1500552>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏 名	吉屋 匠平				
論 文 名	Blockade of the apelin-APJ system promotes mouse liver regeneration by activating Kupffer cells after partial hepatectomy				
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	田中 雅夫	
	副 査	九州大学	教授	田口 智章	
	副 査	九州大学	教授	鈴木 淳史	

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Apelin-APJ 系は心血管機能、炎症、血管新生など様々な役割を担うことが報告されているが、肝再生におけるその役割はまだ明らかでない。大量肝切除術後や生体部分肝移植術後の肝再生は非常に重要な事象で、本研究は apelin-APJ 系阻害が肝再生過程に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。APJ 特異的拮抗剤である F13A を使用し、マウスの肝切除モデルの肝再生過程における apelin-APJ 系阻害の影響を評価した。F13A 投与群では、Kupffer 細胞の活性化促進に伴い、血清中の腫瘍壊死因子(TNF- α)、インターロイキン(IL)-6 濃度の有意な上昇を認めた。F13A 刺激は、STAT3 経路および MAPK 経路の活性化、細胞周期の進行を促進した。また、再生肝組織中のアポトーシスや炎症を惹起することなく肝細胞増殖・肝再生を促進した。単離細胞を用いた検討では、Kupffer 細胞が APJ を発現しており、F13A 刺激によって培養上清中の TNF- α 、IL-6 の濃度上昇を認めた。さらに、大量肝切除モデルにおいて F13A 投与群では有意な生存率の上昇を認めた。

以上の結果から、F13A の投与によって Kupffer 細胞の活性化が促進され、血清 TNF- α 、IL-6 値の上昇に伴い、肝切除後の早期肝再生が促進された。よって、F13A 治療が術後の肝再生促進療法の選択肢のひとつになり得る可能性が示唆された。

以上の成績は、この方面の研究において意義ある成果と考えられる。本論文についての試験は、目的・方法・研究結果・意義などの概要について説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文の内容と関連した事項について種々の質問を行い、ほぼ満足すべき回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。