

氏名	中 平 毅 一
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 2605号
学位授与の日付	平成15年9月30日
学位授与の要件	医学研究科外科系麻酔・蘇生学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Protective role of heme oxygenase-1 induction in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity (四塩化炭素肝毒性におけるヘムオキシゲナーゼ-1誘導の保護的役割)
論文審査委員	教授 白鳥 康史 教授 吉良 尚平 教授 田中 紀章

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ヘム分解の律速酵素:ヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)は、基質のヘムや酸化ストレスによって誘導され細胞保護的に機能する。本研究では、四塩化炭素(CCl_4)投与肝毒性モデルにおける肝HO-1発現の誘導機序とその意義について検討した。 CCl_4 投与後、肝cytochrome P450 (P450) 含量の減少と肝ヘム濃度の上昇に引き続き、HO-1 が傷害の著しい中心静脈周囲に誘導された。HO 活性の特異的拮抗阻害剤:tin mesoporphyrin の前投与は、ヘム含量の蓄積、転写調節因子NF- κ B を活性化と、肝傷害の増悪化をもたらした。以上より、本モデルにおける肝傷害には CCl_4 投与により崩壊した P450 から放出された遊離ヘムが pro-oxidant として肝傷害に関与し、ヘム依存性酸化ストレスによって誘導された HO-1 は pro-oxidant であるヘムを分解することにより肝保護的に働くと考えられた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、四塩化炭素(CCl_4)投与肝毒性モデルにおける肝HO-1発現の誘導機序とその意義について検討した。 CCl_4 投与後、肝cytochrome P450 (P450) 含量の減少と肝ヘム濃度の上昇に引き続き、HO-1が傷害の著しい中心静脈周囲に誘導された。HO活性の特異的拮抗阻害剤:tin mesoporphyrin の前投与は、ヘム含量の蓄積、転写調節因子NF- κ Bを活性化と、肝傷害の増悪化をもたらした。本モデルにおける肝傷害には CCl_4 投与により崩壊したP450から放出された遊離ヘムがpro-oxidantとして肝傷害に関与し、ヘム依存性酸化ストレスによって誘導されたHO-1はpro-oxidantであるヘムを分解することにより肝保護的に働く機序を示した価値ある業績と認める。

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。