

氏名	楊 旭
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 5807 号
学位授与の日付	平成30年9月27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 Exacerbates D-Galactosamine/ Lipopolysaccharide-induced Acute Liver Injury in Mice via Increased Production of TNF $\alpha$ (Spred2欠損は、TNF $\alpha$ 産生増 加を介してD-ガラクトサミン/LPS誘発肝傷害を悪化させる)
論文審査委員	教授 岡田裕之 教授 八木孝仁 准教授 高木章乃夫

### 学位論文内容の要旨

In this study, we learned whether the absence of Sprouty-related EVH1-domain-containing protein 2 (Spred2), a negative regulator of the Ras/Raf/ERK/MAPK pathway, influences ALI induced by D-galactosamine (D-GalN) and lipopolysaccharide (LPS). Compared to wild-type mice, Spred2<sup>-/-</sup> mice developed exacerbated liver injury represented by enhanced hepatocyte damage and inflammation. Enhanced ERK activation was observed in Spred2<sup>-/-</sup> livers, and the MEK/ERK inhibitor U0126 ameliorated ALI. Hepatic tumour necrosis factor (TNF $\alpha$ ) and interleukin (IL)-1 $\beta$  levels were increased in Spred2<sup>-/-</sup> livers, and the neutralization of TNF $\alpha$  dramatically ameliorated ALI, which was associated with decreased levels of endogenous TNF $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . When mice were challenged with D-GalN and TNF $\alpha$ , much severer ALI was observed in Spred2<sup>-/-</sup> mice with significant increases in endogenous TNF $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in the livers. Immunohistochemically, Kupffer cells were found to produce TNF $\alpha$ , and isolated Kupffer cells from Spred2<sup>-/-</sup> mice produced significantly higher levels of TNF $\alpha$  than those from wild-type mice after LPS stimulation, which was significantly decreased by U0126. These results suggest that Spred2 negatively regulates D-GalN/LPS-induced ALI under the control of TNF $\alpha$  in Kupffer cells. Spred2 may present a therapeutic target for the treatment of ALI.

### 論文審査結果の要旨

細胞反応を制御する extracellular stimulus activated kinase (ERK)経路を抑制する Sprouty-related EVH1-domain-containing proteins (Spreds)2 遺伝子の欠損が D-Galactosamine (D-GalN) /LPS 誘発性マウス急性肝傷害に与える影響について調べることを目的に行われた研究である。

野生型マウスに比べ Spreds-2 ノックアウトマウスにおいて肝傷害が増悪され、ERK 活性化の増強も認められた。MEK/ERK 阻害剤である U0126 は肝傷害を改善した。また、D-GalN/LPS 刺激により肝における TNF $\alpha$  および IL-1 $\beta$  も Spreds-2 ノックアウトマウスにおいてより増強しており、その正常化は急性肝傷害を改善させた。以上より Spred-2 の欠損により TNF $\alpha$  を制御できなくなり、D-Galactosamine (D-GalN) /LPS 誘発性急性肝傷害を増悪させることが示された。Spred-2 が急性肝傷害治療のターゲットになりうる可能性を示唆した画期的な研究である。

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。