

氏 名	橋本 好平
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 6553 号
学位授与の日付	2022 年 3 月 25 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	Negative impact of recipient SPRED2 deficiency on transplanted lung in a mouse model (マウスの肺移植モデルにおけるレシピエントの SPRED2 がもたらす負の影響)
論文審査委員	教授 鵜殿平一郎 教授 堀田勝幸 准教授 松岡賢市

学位論文内容の要旨

肺移植後の虚血再灌流障害は急性移植肺機能不全の主たる要因である。The Sprouty-related EVH1-domain-containing(SPRED) ファミリーは Mitogen activated protein kinase/extracellular-signal-regulated kinase(MAPK/ERK)経路を抑制する因子であることがわかっており、この研究では SPRED ファミリーの中の SPRED2 がマウスの肺同所性移植における虚血再灌流障害においてどのように寄与するのかを明らかにすることを目的とした。C57BL/6J マウスの同系左片肺移植のモデルで、レシピエントを野生型と *Spred2*^{-/-}とした。2 時間半の虚血の後に再灌流 4 時間後に動脈血採血をして犠牲死させて解析した。血液ガス分析結果と Lung Injury Score を用いた組織学的評価から、*Spred2*^{-/-}レシピエント群で虚血再灌流障害の程度が大きいことが明らかとなった。特に組織所見では間質の浮腫、好中球浸潤などを認めた。ERK や炎症性サイトカイン、ケモカインの発現量は *Spred2*^{-/-}群で有意な上昇を認めた。SPRED2 が MAPK/ERK 経路を阻害することで虚血再灌流障害を抑制すること、またレシピエントの側の因子だけでも関連する可能性が同所性肺移植モデルで示され、レシピエントの MAPK/ERK 経路の阻害が肺移植の臨床においても有効である可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

肺移植後の虚血再灌流障害は移植後肺機能不全の主たる原因であり、そのメカニズム解明と併せて克服すべき医療事象である。

本研究では、MAPK/ERK 経路の内因性抑制因子である The Sprouty-related EVH1-domain containing (SPRED)ファミリーの一つ SPRED2 の宿主側における役割を解明すべく、WT→*Spred2*^{-/-}のマウス同系左肺移植を行い、再灌流 4 時間後に解析を行なった。肺の組織学的評価及び動脈血ガス分析結果より、*Spred2*^{-/-}マウスでは野生型マウスに比べ虚血再灌流障害の程度が強いことが判明した。また、移植肺における好中球浸潤が多いことが FACS 解析で認められ、その浸潤を促す CCL2、CXCL2、IL-1 β 、TNF α の発現上昇が qPCR で確認され、さらにウェスタンブロット法にてリン酸化 ERK1/2 の上昇が確認された。

委員からは、実際の胚移植では同種移植になるがその場合の検討事項、また、本研究成果の治療成績向上における予想される貢献度等について質問がなされ、的確かつ真摯な返答があった。本研究は、宿主における SPRED2 依存性 MAPK/ERK 経路の抑制が、肺移植後の急性虚血再灌流障害を軽減することを明らかにしたものであり、重要な知見を得たものとして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。