



Title	Hepatocyte Growth Factor Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Oxidative Stress via Epithelial Growth Factor Receptor Degradation
Author(s)	清水, 一賢
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/52010
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	清水 一賢
論文題名 Title	Hepatocyte Growth Factor Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Oxidative Stress via Epithelial Growth Factor Receptor Degradation (HGFはEGF 受容体の分解を介してLPS誘導性の酸化ストレスを抑制する)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 Lipopolysaccharide (LPS) は、グラム陰性菌の細胞壁表層にある脂質と多糖の複合体から成り、生体内に入ると、熱、低血圧、炎症、ショック、血管浮腫、および多臓器不全といった生体反応を引き起こす毒素である。しかし、敗血症に対する治療法は、抗生物質の投与や輸血及びプラズマアフェレーシスといった治療に限定されているのが現状である。 LPS の受容体である Toll 様受容体 4 (TLR4) は、LPS を認識すると血管内皮増殖因子 (VEGF) 及び TNF-α、IL-1、IL-6 などの多くのサイトカインの放出を誘発する。これまでに LPS によって上皮細胞成長因子受容体 (EGFR) 経路の活性化を介して、血管細胞接着分子 (VCAM-1) の発現及び ROS の産生が誘導、促進されることが報告されており、ユビキチン-プロテアソームシステムによって EGFR の発現は調整されていることが示唆されている。 一方、肝細胞増殖因子 (HGF) は、血管保護作用をもつサイトカインとして知られており、HGF の受容体である c-Met と結合することによって、イノシトール5'-ホスファターゼ-2 (SHIP2) の結合転移を介して、ユビキチン-プロテアソームシステムが炎症反応を調整していることが報告されている。 本研究では、LPS 刺激に対する HGF の抗炎症作用及び細胞保護メカニズムについて検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 方法: In vitro 実験では、ヒト平滑筋細胞を用いて、LPS 刺激に対する EGFR、VCAM-1 の発現及び ROS の産生を解析し、SHIP2 と EGFR 及び c-Met との結合について、免疫沈降法を用いて検討した。HGF により前処理した細胞においても同様の評価を行った。 In vivo 実験では、C57BL/6J マウス (WT) と、HGF を過剰発現させたトランスジェニックマウス (TG) に LPS を投与した場合の、血管における EGFR、VCAM-1 の発現及び ROS の産生を解析した。そして、LPS 投与時の WT と TG の生存曲線を作成した。 成績: In vitro 実験では、LPS 刺激に対する EGFR、VCAM-1 の発現は顕著に増加し、Akt のリン酸化は亢進した。しかし、HGF で血管平滑筋細胞を前処理することにより、それらのタンパク及びリン酸化亢進は有意に抑制された。SHIP2 と EGFR 及び c-Met の結合を検討したところ、HGF の前処理により SHIP2 と c-Met の結合が有意に亢進した。In vivo 実験においても、LPS 投与により WT 群での EGFR 及び VCAM-1 の発現は顕著に増加し、TG 群ではその発現増加は有意に抑制された。ROS の産生についてもTG 群で有意に抑制された。LPS 投与後の生存率は、TG 群で有意に改善された。 〔総 括(Conclusion)〕 本研究では、LPS 投与にตอบสนองして、HGF が EGFR の分解を介して、VCAM-1 の発現及び ROS の産生を抑制することにより、HGF が血管保護作用を示すことを見出した。LPS 誘導性疾患に対する HGF の保護メカニズムが示唆されたことにより、炎症性疾患に対する新たな治療ターゲットの発見につながると考えられる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 清水 一賢	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 森下 竜一
	副 査 大阪大学教授 坂田 泰史
	副 査 大阪大学教授 玉井 貴人

論文審査の結果の要旨

本論文は、lipopolysaccharide (LPS) 誘導性疾患の解明及びその治療法に関する分子メカニズムを報告しております。LPS はショック、血管浮腫及び多臓器不全といった生体反応を引き起こす毒素として知られており、LPS による敗血症性ショックの死亡率は、40 %～70 %とまで言われています。しかし、敗血症に対する治療法は、抗生物質の投与といった治療に限定されているのが現状であり、新たな治療法の確立が望まれています。本論文では、肝細胞増殖因子 (HGF) という抗炎症作用をもつサイトカインに着目し、LPS 誘導性の炎症性メカニズムに対して、HGF の受容体である c-Met と SHIP2 の結合性が変化することにより、ユビキチン-プロテアソームシステムを介して炎症反応が調節されているという新たな知見を見出しました。本論文が今後、炎症疾患の基礎研究及び HGF に関する研究を発展させ、現代社会の医学発展に大きく貢献してくれることを期待しております。

以上より、本論文は博士（医学）の学位授与に値するものと認めます。