

学位論文審査の結果の要旨

平成 29年 2月 3日

審査委員	主査	星野 克明		
	副主査	徳田 雅明		
	副主査	上野 正純		
願出者	専攻	分子情報制御医学	部門	分子腫瘍学
	学籍番号	13D733	氏名	蟹江 尚平
論文題目	Suppressive effects of the expectorant drug ambroxol hydrochloride on quartz-induced lung inflammation in F344 rats			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 ・ <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			

〔要旨〕

肺サーファクタントタンパク質 (SP) は、リン脂質の界面特性の調節において重要な役割を果たしている。サーファクタントタンパク質の4つの亜型のうち、SP-AとSP-Dは宿主防御機構において重要な役割を果たし、SP-BとSP-Cは肺で表面張力を下げる際に重要である。SP-A、SP-BおよびSP-DはII型肺胞上皮細胞とクララ細胞で合成され、SP-CはII型肺胞上皮細胞のみで合成される。著者らは、SP-BとSP-Cが肺の過形成と腺腫で強く発現することを以前報告している。このことから、これらサーファクタントタンパク質の発現が肺腫瘍形成に関与している可能性が示唆されていた。

去痰薬である塩酸アンブロキシソールは、肺胞界面活性物質と気道漿液の分泌促進、気道絨毛運動の強化、並びに痰の除去を容易にする目的で処方されている。ラットを用いた実験では、アンブロキシソール投与が、細菌やパラコートにより誘発される肺炎症を軽減すると報告されている。しかし、微粒子投与により誘発される肺炎症に対し、塩酸アンブロキシソールの効果を検討した報告はない。

著者らの過去の報告では、F344ラットに2 mgのQuartz微粒子を単回気管内投与すると、投与後28日に好中球浸潤および水腫を特徴とした、重度の肺炎症が生じることを確認している。本研究では、F344ラットを用いて、Quartz微粒子により誘発される肺炎症に対する塩酸アンブロキシソールの作用を検討した。

生理食塩液に懸濁したQuartz微粒子 (2 mg/0.2 mL) を、6週齢の雄性F344ラットに単回気管内投与し、肺炎症モデルを作成した。塩酸アンブロキシソールを0、12および120 ppmの濃度で基礎飼料に配合し、Quartz投与と同時に混餌投与を開始した。28日間の投与期間終了後に剖検を

行い、肺、肝臓および腎臓について病理組織標本を作製した。

投与期間を通して、動物の一般状態、体重、摂餌量および器官重量において、Quartz投与または塩酸アンブロキソール投与の影響は認められなかった。なお、12 ppm配合群のラットにおける塩酸アンブロキソールの平均摂取量は、ヒト常用量と同等と推定された。肺の炎症性変化について、次の7項目について病理組織学的に評価した。①肺胞壁の好中球浸潤、②肺胞腔の好中球浸潤、③マクロファージ浸潤、④水腫、⑤線維化、⑥肉芽腫、⑦気管支周囲のリンパ濾胞増生の各項目について、4段階(0, 1, 2, 3点)でスコア化を行った(21点満点)。その結果、0 ppm配合群と12 ppm配合群の間に有意差は認められなかったが、120 ppm配合群では水腫、気管支周囲のリンパ濾胞増生、および合計スコアが有意に低下していた。また、肺組織についてSP-BおよびSP-Cの免疫組織染色を行った結果、II型肺胞上皮細胞とマクロファージのSP-C発現が炎症を起こした領域で強く見られた。しかし、SP-BおよびSP-Cの発現は、塩酸アンブロキソール投与により変化を受けなかった。

以上の結果から、F344ラットにおいてQuartz微粒子の気管内投与によって誘発される肺炎症が、高用量の塩酸アンブロキソールにより部分的に抑制できる事が明らかとなった。

審査結果

平成29年1月31日に行われた学位論文審査委員会において、以下に示す様々な質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

- 1) 気管内投与されたQuartz微粒子の定量化について
- 2) 塩酸アンブロキソールによるQuartz微粒子の排出効果について
- 3) Quartz微粒子による肺炎症メカニズム、および炎症の慢性化メカニズムについて
- 4) 28日間投与で評価した理由
- 5) ラットの系統をF344とした根拠
- 6) 塩酸アンブロキソールの薬物動態と薬理作用の関係
- 7) 塩酸アンブロキソールが炎症を抑制するメカニズムについて
- 8) Quartz誘発肺炎症の長期化による転帰について

本研究は、Quartz微粒子により誘発される慢性肺炎症モデルラットを用い、去痰剤として広く処方されている塩酸アンブロキソールが、肺炎症を抑制する事を報告した。Quartz微粒子による肺発がんのプロモーション作用に対し、塩酸アンブロキソールの抑制効果を示唆したという点で意義がある。本研究で得られた成果は、Quartz微粒子による肺発がんの治療法開発に貢献すると考えられ、学術的価値も高い。よって、本審査委員会では審査員全員一致して、本論文が博士(医学)論文に相応しいものと判断し、合格とした。

掲 載 誌 名	Journal of Toxicologic Pathology		第30巻, 第2号
(公表予定) 掲 載 年 月	2016年12月22日 (オンライン公表) 2017年4月号掲載	出版社(等)名	Thomson Reuters

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。