

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	分子腫瘍学
学籍番号	15D744	氏名	吉田 翔太
論文題目	Effects of the expectorant drug ambroxol hydrochloride on chemically induced lung inflammatory and neoplastic lesions in rodents		
(論文要旨)			
<p>アンブロキシール塩酸塩 (AH) は肺胞サーファクタント蛋白質 (SPs) の分泌を促進する作用を有し、臨床では去痰剤として使用されている。SPsは肺胞構造の維持機能や感染に対する免疫防御機能等を有する。一方で、我々はこれまでに、肺の炎症性病変や増殖性病変においてSPsが高発現していることを報告してきた。本研究では、AHがこれらの肺病変に対して及ぼす修飾作用について検討した。</p> <p>針状のチタン酸カリウム繊維であるTISMO®をA/Jマウスに開胸下にて胸腔内投与して作出したマウス胸膜炎・肥厚モデル、4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)をA/JJmsSlc (A/J) マウスに単回腹腔内投与して作出したマウス肺発がんモデル、N-nitrosobis(2-hydroxypropyl) amine (DHPN) をF344/DuCrIcrl (F344) ラットに2週間飲水投与して作出したラット肺発がんモデルを用いた。それぞれのモデル動物にAHを0、12、又は120 ppmの濃度で16週間 (A/Jマウス)、又は28週間 (F344ラット) 混餌投与し、体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査、病理学的検査 (胸膜肥厚長計測、肉眼的及び組織学的な腫瘍数カウント及び免疫染色を含む) を実施した。</p> <p>胸膜肥厚A/Jマウスモデルでは、TISMO®投与による胸腔内慢性炎症に起因して重度の体重抑制と末梢血中の白血球数増加がみられたが、120 ppm AHの投与により、ともに有意な回復がみられた。また、TISMO®投与に起因した胸膜における異物巨細胞を含む肉芽腫形成による胸膜肥厚の発生頻度は、統計学的な有意差はなかったものの、120 ppm AH投与群で減少傾向がみられた (p=0.08)。その他の病理組織学的所見や胸膜の肥厚長に有意差はなかった。免疫染色では、肺胞内にCD68陽性の肺胞マクロファージの出現が認められ、IL-1βの発現を認めたが、AH投与による影響は明らかではなかった。また、マウス及びラットの肺発がんモデルにおいても、AH混餌投与による腫瘍の発生率や個体あたりの病変数に有意差は認められなかった。</p> <p>以上の結果から、AHは炎症に対する抑制作用 (抗炎症作用) を有するが、肺腫瘍に対する直接的な修飾作用は示さないと考えられた。</p>			
掲載誌名	Journal of Toxicologic Pathology		第 31 巻, 第 4 号
(公表予定) 掲載年月	2018 年 10 月	出版社 (等) 名	The Japanese Society of Toxicologic Pathology
Peer Review	(有)		無

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。

