

学位論文審査の結果の要旨

平成30年12月19日

審査委員	主査	上野正樹		
	副主査	梁原知巳		
	副主査	坂東 修		
願出者	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			
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。)			
<p>〔要旨〕</p> <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/DuCr1Crj (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>				

本研究に関する学位論文審査委員会は平成30年12月17日に行われた。

本研究は、TISMO誘発A/Jマウス胸膜肥厚・慢性炎症に対してサーファクタント分泌促進剤であるAHが抗炎症作用を示した一方、NNK誘発A/Jマウス肺増殖性病変及びDHPN誘発F344ラット肺増殖性病変に対してAHが直接的な影響を及ぼさないことを明らかにしたもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は、針状微粒子誘発性疾患に対する治療又は予防方法、あるいは肺増殖性病変の発生機序・増悪因子を考える上で意義があり、学術的価値が高い。

審査においては、

1. 実験系の妥当性 (sham operation対照群への処置、DHPN投与量の差、AH投与のタイミング等)
2. TISMO投与後の動物の状態
3. 白血球数の上昇 (正常値の範疇か否か、白血球分画の変動等)
4. サイトカインの評価 (免疫染色による手法の妥当性、生体試料を用いた検討)
5. 本研究結果と酸化的ストレスの関係
6. 胸膜肥厚の組織像におけるアスベスト症例で見られる含鉄小体の有無
7. TISMOモデルと良性石綿胸水症例との類似性
8. AH投与時の薬剤の組織分布
9. 内因性鉄の由来と誘導機序
10. TISMOとアスベストの形態的な類似性

等について議論が行われた。

申請者はいずれにも明確に応答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲 載 誌 名	Journal of Toxicologic Pathology		第 31 卷, 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

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。