

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙	第	号
------	-----	---	---

氏 名 橋本 泉

論 文 題 目

Aqueous fraction of *Sauropus androgynus* might be responsible for bronchiolitis obliterans

(*Sauropus androgynus* の水溶性分画は閉塞性細気管支炎の発症に関与している可能性がある)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

磯部 健一 

名古屋大学教授

委 員

安藤 雄一 


名古屋大学教授

委 員

横井 香平 

名古屋大学教授

指導教授

長谷川 好規 

## 論文審査の結果の要旨

閉塞性細気管支炎 (B0) は、さまざまな病態に合併することが知られており、最近では、肺移植後の予後を規定する合併症としても注目されている。有効な治療法はなく、きわめて予後不良の難治性疾患であり、病因病態の解明が待たれている。

*Sauropus androgynus* (SA) の摂取により B0 を発症する (SA-B0) ことが知られており、本研究では、SA の作用の解析から B0 発症の原因物質の同定を試み、B0 の病態解明に寄与することを目的としている。新知見の要約と別紙質問に対する解答は以下のとおりで、本研究は B0 の発症機序について重要な知見をもたらす研究であると結論された。<要約>SA の水溶性分画は、単球系細胞から TNF $\alpha$  を始めとする炎症性サイトカインおよびケモカイン、血管増殖因子の産生を増強し、内皮細胞のアポトーシスを誘導した。*In vivo* においても、同分画はマウスの気管移植片 (B0 モデル) 内腔の線維性閉塞を増強し、この分画に B0 発症の原因物質が含まれている可能性を示唆した。健常者末梢血単球からの SA 刺激による TNF $\alpha$  の産生には個体差が認められ、SA-B0 患者単球では高値であったことは、SA-B0 発症に遺伝的素因が関与している可能性を示していた。

<解答 1>SA-B0 患者の血清中の TNF $\alpha$  が有意に高値であったとの報告があり、動物の B0 モデルや移植関連の B0 では TNF $\alpha$  阻害薬が有効であることも報告されており、本研究も TNF $\alpha$  が B0 発症に関与することを支持する結果であった。しかし、TNF $\alpha$  が B0 発症に関与する詳細な機序や TNF $\alpha$  以外の物質の関与についての知見は不足しており臨床応用についてはさらなる検討が必要である。

<解答 2>本研究では水溶性分画以外の分画が、単球系細胞や気道上皮細胞、内皮細胞に直接及ぼす影響は明らかでなかった。水溶性分画をさらに細分化した結果、水溶性分画の中でも中等度の極性を持つ分画に、単球系細胞を刺激するピークが認められたが、原因物質の単離には成功していない。SA は東南アジアを中心に加熱調理することで安全に摂取されていたことから、同分画に親和性を持つ水溶性たんぱくが候補の一つになる。また、同分画には重金属イオンが含まれる可能性があり、SA にはカドミウムが多く含まれているという報告もあり、今後さらなる精査が必要である。

<解答 3>B0 の病理学的変化は、原因を問わず共通性が高いが、SA-B0 では細気管支の区域性壊死を伴う閉塞性動脈症が特徴的とされており、SA が内皮細胞のアポトーシスを誘導することは、その病態に関与する可能性がある。SA の刺激により単球系細胞からの産生誘導が認められたメディエーターは、肺移植後 B0 患者の肺胞洗浄液や血清中でも有意な上昇が認められている。肺移植後 B0 では、手術による一時的な局所の虚血や感染合併などが誘因となる可能性も報告されているが、炎症から B0 が成立する過程における免疫学的機序には、SA-B0 と共通する部分が多いことが推測される。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	橋本 泉
試験担当者	主査	石塚 部 使 一	安藤 雄 一	横井 香 平
	指導教授	長谷川 好 規		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. SA-B0の発症とTNF  $\alpha$ の関与について
2. 水溶性分画以外の分画が線維化に関与する可能性および原因物質同定の展望について
3. SA-B0と肺移植後B0の相違について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	橋本 泉
学 力 審 査 担 当 者	主 査	磯部 健一	安藤 雄一	横井 亨平
	指導教授	長川 好規		
<p>(学力審査の結果の要旨)</p> <p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>				