

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 高嶋浩司

論 文 題 目

Protective effects of intratracheally administered
quercetin on lipopolysaccharide-induced
acute lung injury

(LPS による急性肺傷害モデルに対するケルセチン


気管内投与の保護効果の検討)

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

豊岡 伸哉 


名古屋大学教授

委 員

松田 泰之 

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

急性呼吸促迫症候群（ARDS）は死亡率が非常に高いが、有効な治療法が確立されていない。これまでにフラボノイドの一種であるケルセチンが heme oxygenase (HO)-1 の発現および活性を増強させることで保護効果を示すことを明らかにした。そこで本研究では LPS による急性肺傷害に対するケルセチンの保護効果および HO-1 誘導能について検討した。急性肺傷害により増強した wet lung-to-body ratio、MMP-9 の酵素活性、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 の産生はケルセチン投与により抑制された。ケルセチン投与後の肺では肺泡マクロファージなどで HO-1 の発現誘導が観察された。さらに、マウス肺泡マクロファージ細胞株 AMJ2-C11 細胞においてケルセチンは LPS 刺激によって増強した TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 の産生を抑制し、これらの抑制は HO-1 阻害剤により解除された。以上の結果より、ケルセチンは急性肺傷害に対して保護効果を持ち、その機序は HO-1 を介することが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. HO-1 は LPS 刺激による TLR4 のシグナル伝達に対して抑制作用を認める。HO-1 は TLR4/MyD88 複合体の形成や TLR4/TRIF の相互作用、NF- κ B の活性化を阻害することで TLR4 のシグナルを抑制すると報告されている。
2. ARDS が発症してしまうと確立された薬物的治療法がないため、発症を予防することが重要と考えられる。本研究ではケルセチンは気管内に投与し、肺の炎症を抑制することを示した。挿管患者ではしばしば人工呼吸器による肺傷害や誤嚥性肺炎などで ARDS を起こすことがあり、予防的に使用することを想定した。挿管中であれば気管内投与は比較的容易に行え、また今後吸入による投与が確立できれば挿管していない患者に対しても容易に投与できるため、臨床応用も可能と考えられる。
3. フラボノイドの細胞保護作用の正確な分子メカニズムはまだ完全には解明されていないが、ケルセチンは細胞保護作用に関連するシグナル伝達において重要な転写因子である Nrf2、NF- κ B、AP-1 などを調節することが報告されている。以前に我々の研究室ではケルセチンが Nrf2-HO-1 経路の活性化を介して細胞保護作用をもたらすことを示し、本実験でも細胞保護作用に HO-1 が関与していることを示した。したがってケルセチンの細胞保護作用に HO-1 は重要な因子と考えられる。一方で Nrf2 に誘導されるグルタチオン S-転移酵素、NQO1、グルタチオン合成酵素といった解毒酵素、異物代謝酵素、抗酸化酵素などによる細胞保護作用も影響していると考えられる。

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	※甲第	号	氏名	高嶋浩司
試験担当者	主査	磯部健一	豊岡伸哉	松田直人
	指導教授	長川好規		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. H0-1によるTLR4シグナル抑制の作用部位について 2. 今後の臨床におけるケルセチン投与の展望について 3. ケルセチンの抑制効果におけるH0-1以外の関与について <p>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。</p>				