

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 安井正宏

論 文 題 目

The Suppressive Effect of Quercetin on
Toll-Like Receptor 7-Mediated Activation
in Alveolar Macrophages

(Toll-Like Receptor 7 刺激による肺胞マクロファージ活性化に
対するケルセチンの抑制効果)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

木 村 宏



委員

名古屋大学教授

長谷川好規



委員

名古屋大学教授

荒川 宜 毅



指導教授

名古屋大学教授

小 島 啓 二



論文審査の結果の要旨





今回、Toll-like receptor(TLR) 7 刺激によって活性化した肺胞マクロファージ (AM) に対するケルセチンの抑制効果について検討した。AM において、ケルセチン添加により heme oxygenase(HO)-1 が発現増強する事が示され、転写因子である NF-E2-related factor 2(Nrf2)が核内移行する事が確認された。TLR 7 刺激によって活性化した AM において、ケルセチンは TNF- α 、IL-6 の産生を抑制し、その抑制は HO-1 の阻害剤である SnPP にて解除された。この結果、ケルセチンは AM において Nrf2-HO-1 経路を介して TNF- α 、IL-6 の産生を抑制することが示され、ケルセチンがウイルス感染による炎症の悪化を防ぐのに役立つ可能性が示唆された。またこのことより、炎症性疾患の新しい治療法の開発に役立つ可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ケルセチン 1g/日を 28 日間摂取した時の血中濃度は 1.5 μ mol/l であるとの報告があるが、野菜・果物の含有量は 40-80mg/kg 程度のもが多く、1g/日を摂取することは難しいと考えられる。そのため、今回の実験で使用したケルセチン濃度 20 μ mol/l は生体内での濃度としては非現実的な濃度である。しかし、マウス 1 匹あたりケルセチン 0.2mg の経口摂取にて抗ウイルス効果があったとの報告もあり、これは人間では約 600mg となるため、TLR 7 刺激に対する抑制効果についても同量で効果がある可能性があり、今後の検討課題として挙げられる。
2. ライノウイルス感染マウスにおいてケルセチンの経口摂取がサイトカイン産生の抑制や、ウイルスの増殖抑制、エンドサイトーシスの抑制効果をしめすことが報告されており、インフルエンザウイルス感染時のフリーラジカルによる肺障害の軽減なども報告されている。また、我々はケルセチンが肺の上皮細胞や繊維芽細胞、マスト細胞にて HO-1 依存性に細胞保護作用を示すことを明らかにしている。今回の TLR7 刺激を HO-1 依存性に抑制する機序はこれらの細胞保護作用と共にウイルス感染時の様々な抗炎症作用、抗ウイルス作用等をしめすと考えられる。
3. ケルセチンの作用機序の解明はケルセチンより抗アレルギー作用、抗ウイルス作用の強い物質の開発につながる可能性がある。また、ケルセチンの吸入による肺への直接投与にて有効な効果を発揮できる可能性があり、LPS 刺激による反応がケルセチンの吸入にて抑制されることを我々は報告している。そのため TLR7 刺激においても吸入によるケルセチン投与は効果がある可能性があると考えられ、今後の検討課題として挙げられる。

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	安井 正宏
試験担当者	主査 木村 宏  長 川 好 規  荒 川 直 幸 			
	指導教授 小 島 啓 二 			

(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. ケルセチンの生体内での濃度と実験濃度について
2. ケルセチンの抗ウイルス効果について
3. 今後の臨床応用の可能性について

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、小児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。