

別紙 1 - 1

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 宇治 誠人

論 文 題 目

Does the intestinal microenvironment have an impact on the
choleretic effect of inchinkoto, a hepatoprotective herbal medicine?

(腸内環境は肝保護薬である茵陳蒿湯の利胆作用に影響を及ぼすか?)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

後 藤 秀 実

名古屋大学教授

委員

小 寺 泰 弘

名古屋大学教授

委員

八 木 哲 也

名古屋大学教授

指導教授

柳 野 正 人

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、肝保護薬である茵陳蒿湯（ICKT）の利胆作用が、腸内環境によって影響を受ける可能性について検討した。閉塞性黄疸に対して胆道ドレナージを施した患者を対象に、ICKT の主成分 Geniposide の代謝物である Genipin の血中濃度を測定し、内服前後の胆汁濃度変化率、糞便中の細菌組成と有機酸濃度との相関を検討した。Genipin 濃度は胆汁濃度変化率と正の相関関係を示した。また Genipin 濃度は患者糞便中の最優勢偏性嫌気性菌群数と正の相関を示し、さらに短鎖脂肪酸濃度とも正の相関を示した。この結果、ICKT の利胆作用が腸内環境の影響を受ける可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1, 2. 胆汁の排泄には、微細胆管においてビリルビンを輸送する役割を担う Multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2) が関わっている。Genipin はこの Mrp2 の発現を上昇させる事が知られており、それによって利胆作用を発揮する。この作用は、geniposide または genipin を直接投与しても同様であることも報告されている。その他に、茵陳蒿湯の成分である dimethylesculetin が核内受容体である Constitutive androstane receptor (CAR) を活性化させることが知られており、それによって血中ビリルビンを肝細胞内に取り込み代謝し、ビリルビン排泄が促進される。茵陳蒿湯の利胆作用にはこれらが複合的に作用していると考えられる。
3. 当教室では、主に術前の減黄を目的として茵陳蒿湯を使用している。茵陳蒿湯には利胆作用の他に抗酸化作用、抗炎症作用、アポトーシス抑制作用、線維化抑制作用などが報告されており、当教室では肝切除症例において、術前に茵陳蒿湯を投与することで抗酸化作用によって術後の AST、ALT が有意に低下することを証明している。また胆道閉鎖症術後に茵陳蒿湯を投与して術後の AST、ALT、血清ビリルビンが改善した報告もあり、術前後の使用において有効な薬剤であると考えられる。
4. 基礎研究から geniposide から genipin への代謝には腸内の β -glucosidase 活性が深く関与していることが分かっている。 β -glucosidase は Bacteroides や他の偏性嫌気性菌群で活性を示すが、Lactobacillus や Enterococcus でも活性が見られる。しかしこれらは有機酸濃度など他の腸内環境因子の影響も受けるため、個々の菌の活性の強さは特定できない。よって genipin への代謝能力をより測るためには、腸内全体の β -glucosidase 活性を測定する必要があると考える。

本研究は、茵陳蒿湯の薬理作用を科学的に解明する上で、重要な知見を提供した。

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。

別紙 2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏 名	宇 治 誠 人
試験担当者	主 査 後藤 秀宗 指導教授 柳野 正人		小寺 泰弘 八木 哲也	
<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. 茵陳蒿湯にはgenipin以外に利胆作用を有する要素はないのか。 2. geniposideのみを投与した場合に利胆作用が増強するか。 3. 茵陳蒿湯の実際の臨床応用について。 4. geniposideをgenipinに代謝する菌種は特定されているか。 <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、腫瘍外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>				