

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 内田 亘

論 文 題 目

The Oral Administration of Clarithromycin Prevents
the Progression and Rupture of Aortic Aneurysm

(経口クラリスロマイシンの大動脈瘤発症・抑制効果)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

古 森 公 浩



名古屋大学教授

委員

室 原 豊 明



名古屋大学教授

委員

神 谷 香 一 郎



名古屋大学教授

指導教授

碓 氷 章 孝



論文審査の結果の要旨

別紙1-2

今回、アポリポrotein欠損ノックアウトマウスにアンジオテンシンIIを持続投与する高血圧性大動脈瘤モデルに対し、経口 Clarithromycin (CAM) 100mg/kg/day を投与することにより、大動脈瘤の発現および拡大を抑制するかを確かめた。超音波検査の結果、CAM 投与群は有意に大動脈瘤の発現および拡大が抑制された。また大動脈破裂死も有意に抑制された。大動脈切片の組織学的検討の結果、CAMは大動脈中膜のエラスチンの変性を抑制し、またM1マクロファージを抑制し、M2マクロファージを促した。さらにクラリスロマイシンはMatrix Metalloproteinase (MMP)-2、-9の活性化を抑制し、大動脈蛋白定量においてInterleukin(IL)-1 β 、IL-6、Nuclear factor(NF)- κ Bの活性を有意に抑制した。この結果、CAMはNF- κ Bの活性化を抑制し、IL-1 β 、IL-6、M1マクロファージを抑制することにより、MMP-2、-9産生を抑制し、大動脈中膜の変性を抑制することで、大動脈瘤の発現そして拡大を抑制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. これまでに Tetracycline 系抗生物質 doxycycline による大動脈瘤予防効果の報告があるが、tetracycline は MMP inhibitor である Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) を活性化することにより、MMP-9 を不活化し、大動脈瘤を抑制するが、CAM は TIMP を介さず、MMP を抑制することで大動脈瘤を予防する。また CAM は、呼吸器疾患などに対して現在臨床で長期投与される抗生剤であり、他の抗生物質と比較し長期投与に適するため、大動脈瘤治療の臨床応用への適する。

また他の macrolide 系抗生剤については、14 環系 macrolide (CAM・erythromycin など) については、MMP-9 抑制効果の報告があるが、16 環系 macrolide (Rokitamycin など) については MMP-9 を抑制せず、15 環 macrolide である azithromycin については報告がない。





2. CAM の薬剤濃度について、マウス実験では一般的に 100mg/kg/day を採用するものが多い。しかし、臨床投与量は 10mg/kg/day ほどと考えられ、それに比較すると高濃度と考えられるが、対マウスでは 30~100mg/kg/day が臨床投与量に相当するという報告がある。また CAM は用量依存的に、NF- κ B のリン酸化を抑制するといわれるが、in-Vitro において CAM 非投与群と低用量投与においても (100mg/kg/day 相当の 1/100 倍) においても有意に NF- κ B のリン酸化を抑制したという報告もあるため、今後 in-Vivo において、低用量投与との比較検討が必要と考えられる。

3. 脳動脈瘤などの末梢動脈瘤の発現にも、MMP-9 などの関与の報告があるため、末梢動脈瘤に対しても CAM が有効な可能性が考えられる。

本研究は、CAM が大動脈瘤の発現および拡大の抑制を抑制する可能性について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) の学位を授与するの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 | 内田 亘 |
| 試験担当者 | 主査 古森公浩  室原豊明  神谷香一郎  指導教授 碓氷章彦  | | | |
| <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. Tetracyclineなど他の薬剤との違いについて 2. 薬剤濃度による違いと臨床応用とその濃度について 3. 大動脈瘤以外の末梢動脈瘤への可能性について <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、心臓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> | | | | |