

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 川井 陽平

論 文 題 目


Montelukast, a Cysteinyl Leukotriene Receptor 1 Antagonist, Induces M2 Macrophage Polarization and Inhibits Murine Aortic Aneurysm Formation

(システイニルロイコトリエン拮抗薬であるモンテルカストは大動脈瘤モデルマウスにおいてM2マクロファージを誘導し大動脈瘤形成を抑制する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

室原豊明 

名古屋大学教授

委員

葛谷雅文 


名古屋大学教授

委員

長紀規 

名古屋大学教授

指導教授

古森公浩 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2





今回、モンテルカスト (Mont) の大動脈瘤抑制効果について検討した。まず始めに *in vitro* で Mont のマクロファージに対する治療効果と、その作用機序としてマクロファージに対する作用を検討した。TNF- α で刺激したマクロファージを Mont と共培養すると、MMP2、MMP9、IL-1 β の遺伝子発現を有意に抑制した。Mont を添加したマクロファージの Arginase-1 の遺伝子発現及び細胞表面抗原を有意に促進した。次に、Apolipoprotein E-/-マウスにアンジオテンシン II を持続皮下注した大動脈瘤モデルマウスに、Mont 群 (n=7) には Mont 10mg/kg/day を、生食群 (n=7) には生理食塩水を経口投与した。28 日後、Mont 群で大動脈瘤径拡大が抑制され、瘤壁のエラスチン分解と MMP2 活性が抑制されていた。さらに、Mont 群で抗炎症性 (M2) マクロファージが増加していた。これらの結果、Mont は M2 マクロファージを誘導し瘤径拡大を抑制することが明らかとなった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. MMP2 と MMP9 以外にエラスチン分解に関与している MMP として、マトリライシンと呼ばれる MMP7 やマクロファージエラスターゼと呼ばれる MMP12 が報告されている。この 4 つの MMP のうち、MMP2 と MMP9 が大動脈瘤壁に存在する強いエラスチン分解活性を有することが知られているため、本研究ではこの 2 つを測定した。
2. マウス大動脈瘤モデルにはエラスターゼを大動脈内に灌流することで誘導する方法や塩化カルシウムを局所投与することで大動脈瘤を誘発する方法などが報告されている。本研究で使用した Apolipoprotein E-/-マウスにアンジオテンシン II を持続皮下注することで誘導する大動脈瘤が動脈硬化を主体とした炎症が関与するヒトの大動脈瘤の病態と類似していることが報告されているため、本研究ではこのマウス大動脈瘤モデルを使用した。
3. 本研究で使用したモンテルカスト投与量はヒトの COPD 患者等に対する用量よりも換算量は多いが、これは過去の他領域研究報告を参考に投与量を決定した。本研究では、モンテルカスト投与による中毒や副作用は認めなかったが、今後適正投与量の検討が必要である。
4. 手術適応とならない瘤径の小さな大動脈瘤や手術適応だが手術リスクが高いために手術ができない症例において、モンテルカストが有用である可能性が本研究により示唆された。今後、大動物モデルによる前臨床試験で再現性を確認できたならば、臨床応用の可能性を探りたい。

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	川井 陽平
試験担当者	主査	室原豊明 	副査 ₁	葛谷祥文 
	副査 ₂	長紀水 	指導教授	ナホ公浩 
(試験の結果の要旨)				
<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. MMP2とMMP9以外のエラスチン分解に関わるMMPについて 2. 他の方法で作製したマウス動脈瘤モデルについて 3. In vivoでのモンテルカスト投与量について 4. 大動脈瘤に対するモンテルカストの臨床応用について <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、血管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>				