

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 福井 保太

論 文 題 目

Biochemical and cellular activity of chemically synthesized elastase inhibitor (S-AFUEI) from *Aspergillus fumigatus*

(アスペルギルス症における合成エラスターゼ阻害物質 (S-AFUEI) の生理活性・生物活性に関する研究)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

荒川 定親 


名古屋大学教授

委員

八木 哲也 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学准教授

指導教員

橋本 道敏 

## 論文審査の結果の要旨

別紙1-2

我々は肺アスペルギルス症の患者から分離した *Aspergillus fumigatus* の臨床分離株が強いエラスターゼ活性を持つ事から、エラスターゼと病原性の関連について注目した。この *A. fumigatus* 由来 elastase (AFUE) を阻害すれば肺組織傷害が軽減され、肺アスペルギルス症の治療に役立つ事が期待される。共同研究者の奥村らは *A. fumigatus* の培養上清液から elastase inhibitor を発見し、*Aspergillus fumigatus* elastase inhibitor (AFUEI) と命名した。Native-AFUEI(N-AFUEI) の収量は微量であり、治療に応用するために Synthetic-AFUEI (S-AFUEI) の試作を行った。*Aspergillus* はヒト肺に感染すると組織破壊性病変を作るが、エラスチンに加えコラーゲン、フィブリノゲンが標的の一つとなっていると考えられており、AFUE のヒトコラーゲン、ヒトフィブリノゲン水解活性を S-AFUEI が阻害するかを検討した。さらにヒト肺アスペルギルス症への臨床応用を探るため、S-AFUEI が AFUE の各種正常ヒト肺由来細胞傷害性を阻害するか検討した。結果、S-AFUEI は AFUE のヒトコラーゲン、ヒトフィブリノゲン水解活性を阻害する事を確認し、ヒト肺由来細胞に対する傷害作用も阻害したことから、ヒト肺アスペルギルス症でも既存の抗真菌薬との併用で治療効果が期待できる。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. S-AFUEI は好中球エラスターゼに対して阻害活性を認めた。一方でアミラーゼについては阻害活性を認めなかった。
2. 組織侵襲を阻害する事が期待出来るため、まず侵襲性肺アスペルギルス症が有望と考える。アスペルギローマや慢性進行性肺アスペルギルス症についても同様に効果が期待できるが、投与回数が長期に及ぶことが問題となると予想される。
3. ラットの試験では静注による投与は効果を認めた。ペプチド構造であるため内服は効果がないと予想される。吸入は実際に試してはいないが有望である可能性がある。

本研究は、肺アスペルギルス症の新たな治療法を確立する上で、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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	福井 保太
試験担当者	主査	荒川 宜毅	副査 <sub>1</sub>	八木 哲也
	副査 <sub>2</sub>	豊岡 伸哉	指導教員	橋本 直純
(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"><li>1. 他のプロテアーゼの阻害活性について</li><li>2. 効果が期待されるアスペルギルス症の病態について</li><li>3. 投与経路について</li></ol> <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>				