

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 杉山 燐人

論 文 題 目

Involvelement of heme oxygenase-1 in suppression of T cell activation
by quercetin

(ケルセチンによる T 細胞活性化抑制作用における heme oxygenase-1
の関与)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

加藤 昌志



名古屋大学教授

委員

杉山 彰一



名古屋大学教授

委員

西川 博美



名古屋大学教授

指導教授

芳川 豊史



別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

本研究ではフラボノイドの一種であるケルセチンの免疫抑制作用について、マウスT細胞およびマウス胸腺腫瘍細胞株のEL4細胞を用いて解析した。ケルセチンはT細胞において、heme oxygenase (HO)-1の発現増強を誘導して、細胞刺激に対するinterleukin (IL)-2の産生を抑制した。また、ケルセチンはT細胞刺激における細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を抑制し、その機序に HO-1 の誘導が関与していた。さらに、ケルセチンはT細胞の増殖を著明に抑制したが、アポトーシスの誘導ではなく、G1期からS期への移行が抑制され G1アレストが認められた。ケルセチンの抑制作用は HO-1 阻害剤である tin protoporphyrin IX (SnPP)によって解除された。これらの結果より、ケルセチンはT細胞において、HO-1を誘導して IL-2 の産生および細胞増殖を抑制し、免疫抑制作用を発揮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.ケルセチンがT細胞のIL-2産生を抑制する報告はあるが、本研究ではIL-2の産生抑制にHO-1の誘導が関与していることを明らかにした。また、誘導されたHO-1は細胞内カルシウムイオン濃度の上昇抑制に関与しており、タクロリムスなどの既存の免疫抑制剤と異なる機序で抑制されることが示唆された。
- 2.ケルセチンの免疫抑制剤としての使用は動物実験の報告のみである。ケルセチンの抗酸化作用に関する臨床試験が健常人に対して行われたが、血中濃度は50nMと本実験で用いている濃度よりも低く、経口摂取における吸収率の低下が報告されている。ケルセチンには抗癌作用、抗炎症作用など多数の研究報告があるが、実臨床における有効性を示した報告はない。
- 3.ケルセチンは主に小腸で吸収され肝臓で代謝される。ラットの経口投与において、短期投与では吸収される前にほとんどが腸内で代謝されるが、長期反復投与によって生物学的利用能が増加し、血漿濃度レベルが上昇した報告がある。
- 4.ケルセチンは当研究室の先行研究において、ケンフェロールやモリン、ガランギンなどと比較し、HO-1の誘導が最も明瞭であった。
- 5.SnPPがHO-1を阻害する機序は、SnPPがヘムに対する競合的阻害基質になり、SnPP自体は分解されないため、HO-1の活性を実質的に減少させる。
- 6.ケルセチンが誘導するHO-1は炎症性細胞に対して抑制的に働くが、肺胞上皮細胞や血管内皮細胞に対しては細胞保護作用が報告されている。T細胞において、IFN-γの抑制が報告されている。また、マクロファージにおいてIL-1βやTNF-α、IL-6の抑制が報告されている。

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。

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	杉山 燐人
試験担当者	主査 加藤昌志 副査 西川高志	副査 丸山一 指導教授 芳川 豊史	
(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. ケルセチンの免疫抑制作用に関する報告について2. 実臨床におけるケルセチンの使用例と、実験で用いた濃度について3. ケルセチンの代謝について4. フラボノイドのなかでケルセチンを用いた理由について5. HO-1阻害剤であるSnPPの作用機序について6. IL-2以外のサイトカインの抑制およびT細胞以外の細胞に対する抑制作用について <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、呼吸器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、学位審査委員会議の上、合格と判断した。</p>			