

## 学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	分子腫瘍学
学籍番号	13D733	氏名	蟹江 尚平
論文題目	Suppressive effects of the expectorant drug ambroxol hydrochloride on quartz-induced lung inflammation in F344 rats		
(論文要旨)			
<p>肺サーファクタントタンパク質 (SP) は、リン脂質の界面特性の調節において重要な役割を果たしている。サーファクタントタンパク質の4つの亜型のうち、SP-AとSP-Dは宿主防御機構において重要な役割を果たし、SP-BとSP-Cは肺で表面張力を下げる際に重要である。SP-A、SP-B及びSP-DはII型肺胞上皮細胞とクララ細胞で合成され、SP-CはII型肺胞上皮細胞のみで合成される。我々の以前の実験では、SP-BとSP-Cが肺の過形成と腺腫で強く発現することがわかった。このことから、これらサーファクタントタンパク質の発現が肺腫瘍形成に関与している可能性が示唆された。</p> <p>去痰薬である塩酸アンブロキソールは、肺胞界面活性物質と気道漿液の分泌促進、気道絨毛運動の強化、並びに痰の除去を容易にする目的で処方されている。ラットを用いた実験では、アンブロキソール投与が細菌やパラコートによる肺炎症を軽減したと報告されている。しかしながら、微粒子投与により誘発された肺炎症に対して、アンブロキソールの潜在的作用を検討した報告は見当たらない。</p> <p>我々の過去の報告では、F344ラットに2 mgのQuartz微粒子を単回気管内投与し、投与後28日に好中性浸潤及び浮腫を特徴とした重度の肺炎症が生じることを確認している。本研究では、F344ラットを用いてQuartz微粒子によって誘発された肺炎症に対する塩酸アンブロキソールの作用を評価した。</p> <p>6週齢の雄性F344ラットに対して、生理食塩液に懸濁したQuartz微粒子 (2 mg/0.2 mL) を、単回気管内投与した。塩酸アンブロキソールは、基礎飼料に0、12及び120 ppmの濃度で混餌投与した。28日間の投与期間終了後、剖検を行い肺、肝臓及び腎臓について病理組織標本を作製した。投与期間を通して、動物の一般状態、体重、摂餌量及び器官重量において、Quartz投与又はアンブロキソール塩酸塩投与の影響は認められなかった。なお、12 ppm群のラットにおける平均アンブロキソールの摂取量は、ヒト常用量と同等だった。肺の炎症性変化については病理組織学的に評価し、肺胞壁及び肺胞腔の好中球浸潤、マクロファージ浸潤、浮腫、線維化、肉芽腫並びに気管支周囲のリンパ濾胞増生の各項目を3段階、計21点でスコア化を行った。その結果、0 ppm群と12 ppm群の間に差は認められなかったが、120 ppm群では水腫、気管支周囲リンパ濾胞の増生及び合計スコアが有意に低下した。また、肺組織についてSP-B及びSP-Cの免疫組織染色を行った。II型肺胞上皮細胞とマクロファージのSP-C発現は、炎症を起こした領域で高かったが、アンブロキソール投与はSP-B及びSP-Cの発現に影響を及ぼさなかった。以上のことから、F344ラットにおいてアンブロキソール塩酸塩はQuartz微粒子によって誘発された肺炎症を抑制した。</p>			

掲 載 誌 名	Journal of Toxicologic Pathology			第30巻, 第2号
(公表予定) 掲 載 年 月	2016年12月22日 (オンライン公表) 2017年4月号掲載	出版社(等)名	Thomson Reuters	
Peer Review	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無			

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。