

氏 名	成松 和幸
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 5 1 0 号
認 定 課 程 名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成28年2月12日
論 文 題 目	Toll 様レセプター2アゴニストによる非ステロイド系消炎鎮痛剤起因性小腸粘膜病変の軽減効果に関する検討
審査担当専門委員	(主査) 浜松医科大学 教授 梶 村 春 彦 東京大学 教授 小 池 和 彦 信州大学 教授 中 山 淳

審 査 の 結 果 の 要 旨

日常的によく使用される、非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs) は、腸管への副作用が知られてきたが、近年、小腸内視鏡の発達によりその実体が小腸潰瘍であることが明らかになりつつある。その機序は不明の部分が多いが、腸内細菌叢などの役割や TLR4 (Toll 様受容体 4) を介する経路を指摘する文献もある。申請者は、この病態の解明と、治療法の開発につながる視点として、TLR4 のアゴニストである TLR2 を前処理することによって、NSAIDs 貴院製小腸粘膜病変が改善するかどうかをマウスの実験モデルで証明をしたものである。

NSAIDs としてインドメサシンを腹腔内投与した。投与後、5 時間前に TLR2 アゴニストである、リポアラビノマンナン (LAM)、リポテイコ酸 (LTA) を腹腔内投与した。LAM, LTA 投与後 5 日めに、マウス小腸前兆にわたり染色・病理組織学的検索を行い、潰瘍面積、crypt/villus 比、浸潤白血球の数などを調べたところ、潰瘍面積の減少、villi の萎縮の改善、白血球浸潤の改善などをみとめた。さらに、白血球の動態の変化を生体顕微鏡下で観察することにより、TLR2 アゴニストの投与により、インドメサシンによって増加した白血球のローリングや接着（これらはともに白血球浸潤の増加に対応する）も回復することがわかった。

さらに、申請者は、上記のような白血球の動態の変化は白血球側ではなく、血管内皮細胞の接着因子の変化によることを明らかにした。続けて、この血管内皮における発現変化はインドメサシンに誘導された組織マクロファージにおける TLR4 の発現誘導が関わり、それを LAM が抑制することをマウス組織、および、マウスマクロファージの細胞株で証明した。

これらの詳細な解析は、当該分野の病態の解明や治療や予防方策へ重要な治験を提供するものであり、よって、本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。