

# 論文審査の要旨及び担当者

| 報告番号  | (甲) 乙 第 | 号       | 氏 名             | 高 梨 馨 太 |
|---|---------|---------|-----------------|---------|
| 論文審査担当者   | 主 査     | 耳鼻咽喉科学  | 小 川 郁           |         |
|   | 臨床薬剤学   | 谷川原 祐 介 | 感染症学            | 岩 田 敏   |
|   | 内科学     | 別 役 智 子 |                 |         |
| 学力確認担当者：  |         |         | 審査委員長：谷川原 祐介    |         |
|   |         |         | 試問日：平成28年12月26日 |         |
| (論文審査の要旨)   |         |         |                 |         |
| 論文題名：補中益気湯によるインフルエンザウイルス感染予防メカニズムの検討  |         |         |                 |         |
| <p>本研究では、補中益気湯（HKT）のインフルエンザウイルス（Flu）感染予防効果の作用メカニズムを解析するため、MDCK細胞を用いてオートファジーとミトコンドリア-解糖系における細胞内エネルギー代謝との関連性について検討した。オートファジー誘導の指標であるLC3タンパク質の発現と蛍光プローブによる解析では、HKTを感染前に作用させることでFluによるオートファゴソームとリソソームの融合阻害を正常化する効果が確認された。また、細胞外フラックスアナライザーによる解析では、HKTを感染前に作用させることでミトコンドリアと解糖系の代謝バランスを維持しながら両方の代謝を活性化する傾向が見られた。これらの結果は、HKTが有するFlu予防効果の作用メカニズムの一部と考えられた。</p> <p>審査では、感染による細胞死をcell viabilityにより判定しているが、アポトーシスなど他の因子の関与について問われた。本研究では漢方のFluに対する効果を評価するためcell viabilityのみで検討したが、予防効果におけるアポトーシスの関与は十分に考えられ、ミトコンドリアのcytochrome cなどの発現を検討することが有用であると回答された。MDCK細胞を使用した理由と妥当性について問われた。MDCK細胞におけるFlu感染時の細胞内分子メカニズムを検討した報告は多数存在し、本研究においても適切な細胞であると考えられるが、臨床への展開を考える上では人の鼻粘膜細胞や気道粘膜細胞における検討が今後必要であると回答された。エネルギー代謝の検討で酸素消費速度（OCR）、細胞外酸性化速度（ECAR）の差が小さいことからその意義について問われた。OCR、ECARは統計学的に有意差は出ているが、今後sample数を増やし、より多くのOCRおよびECARの計測データを収集し、両者の差をさらに明確にする必要があると回答された。本研究ではHKTと十全大補湯（JTT）の効果の違いを比較しているが、HKTとJTTの効果の差はどの生薬によるものか問われた。HKTとJTTはそれぞれ10種類の生薬で構成されており、そのうちJTTとは異なる5種類の生薬、柴胡、大棗、陳皮、升麻、生姜が予防効果に関わっていると考えられるが、生薬の組み合わせや配合量でも違いが出るため、特定することは困難であると回答された。予防効果の評価におけるpositive controlの設定について問われた。予防薬の検討であるため本研究ではpositive controlを設定していないが、今後は抗Fluの評価としてノイラミニダーゼ阻害薬などと比較して評価する必要があると回答された。漢方を内服する場合と抽出液を細胞に投与することの違いについて問われた。内服の場合は吸収率と代謝クリアランスを考慮する必要があるが、仮に吸収率を100、代謝クリアランスを0とし、体重60kg、血流量4.5LのヒトにHKTを2.5g投与したとすると、その血中濃度は560µg/mLとなり、これと比すると本研究で検討した5µg/mLは決して過度な濃度ではないと回答された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、HKTのFlu予防効果の新たな作用メカニズムを明らかにした点で有意義な研究であると評価された。</p> |         |         |                 |         |