



Title	補中益気湯は肺炎球菌保菌マウスモデルにおいてマクロファージ活性化とIL-17A産生亢進を介してクリアランスを向上させる [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	中久保, 祥
Description	配架番号 : 2546
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14081号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78031
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Sho_Nakakubo_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 中久保 祥

主査 教授 安斉俊久
審査担当者 副査 教授 西浦博
副査 教授 坂本直哉
副査 教授 大場雄介

学 位 論 文 題 名

補中益気湯は肺炎球菌保菌マウスモデルにおいてマクロファージ活性化と IL-17A 産生亢進を介してクリアランスを向上させる

(Traditional Japanese Herbal Medicine Hochu-ekki-to Promotes Pneumococcal Colonization Clearance via Macrophage Activation and Interleukin 17A Production in Mice)

本研究は肺炎球菌保菌モデルにおける、補中益気湯の菌クリアランス促進効果を検証し、またその免疫学的な機序を明らかにするために鼻腔内細胞やマクロファージ cell line を用いた細胞実験を行った。申請者は補中益気湯は肺炎球菌クリアランスを促進し、その機序としてマクロファージの直接的な活性化から生じる T 細胞からの IL-17A 産生亢進が主たるものであることを発表した。

審査にあたり、副査の大場雄介教授からマクロファージを軸とする機序が肺炎球菌保菌の免疫においてどのような位置づけにあるのか質問があり、申請者はそのほかの機序や他の樹状細胞などの抗原提示細胞の関わりは検討しておらず、本研究の限界の一つであると回答した。そのほかの微生物による保菌に関しては何がわかっているのかと質問があり、申請者は、これまでの報告では、鼻腔内に保菌が持続する微生物のモデルは少なく、臨床的には肺炎球菌が最も重要であると回答した。最後に、略語・記載の不備などの指摘を受け、修正が求められた。次いで、副査の西浦教授から、肺炎球菌保菌における「保護の効果」の意味、保菌クリアランスを促進する研究に着眼した理由を問われた。臨床において肺炎球菌保菌は続発する侵襲感染や伝播のリスクであることから、鼻腔内保菌を減らすことは、宿主を保護することにつながるという観点からの言葉であると回答した。また、保菌の機序はこれまで多く研究があるが、クリアランスを早めるような要因の研究は少なく、臨床的に有用性が高いと思われると回答した。本研究モデルでは比較的短い期間で保菌量の減少が確認されているが、ヒトでは一般的に保菌が長く続くことを踏まえると臨床的に受け入れられる実験結果なのかを問われ、申請者は、高齢者が小児から偶発的に肺炎球菌を伝播され、短期間の間に肺炎を来すことを考えると、比較的早期に菌をクリアさせる本実験結果は整合性があると答えた。最後に、本研究をふまえた今後の展望を問われ、申請者は前向きに補中益気湯を投与した患者の肺炎発症予防効果について、ワクチンの免疫原性を高める可能性について検討したいと回答した。副査の坂本教授からは、最終的に補中益気湯を研究の題材に選んだ経緯を問われ、申請者は保菌のクリアランスを早める要因を検討した際に、複数の薬

剤を同時に検証し、最終的に補中益気湯が有望と判断したと回答した。漢方薬は多種類成分の薬剤だが、これまでの漢方薬や特定の成分を含めて、IL-17 が関与した免疫応答を起こすような報告はあるかと問われ、申請者は過去の報告を調べた限りそのような機序を示した報告はないと回答した。最後に主査の安斉教授から、漢方薬を細胞実験で直接投与していることの妥当性を問われ、申請者はフィルターを通過するような微細な成分がマクロファージの機能修飾を来した可能性は否定できないと回答した。CD86 陽性を活性型マクロファージと定義することは問題ないかと問われ、申請者は既報では定義が定まっていないが、学術的には問題がないと考えていると回答した。最後に、IL-17A 以外の機序についてどこまで検討したかを問われ、申請者は鼻腔内のそのほかの炎症性サイトカインの mRNA 発現などを測定したが、再現性が得られず中断したと回答した。

本論文は、補中益気湯の肺炎球菌保菌クリアランスへの効果を初めて証明したものである。また保菌クリアランスに関わる自然免疫を賦活することで IL-17A を介した免疫応答が高まることを示し、IL-17A の内因性の高まりが保菌のクリアランスを促進することも示した。漢方研究、肺炎球菌保菌の機序解明、治療の発展に寄与しうるものである点が高く評価され、今後の臨床応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。