

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 450 号	学位申請者	鳥飼 源史
審査委員	主査	小林 裕明	学位 博士 (医学)・歯学・学術)
	副査	夏越 祥次	副査 岩元 一朗
	副査	河野 嘉文	副査 上野 健太郎

主査および副査の5名は、平成29年12月20日、学位申請者 鳥飼 源史 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 消化管穿孔の3つの原因疾患(壊死性腸炎、限局性小腸穿孔、胎便関連性腸閉塞)のうち、ミコナゾール(以下MCZ)はどれに効くのか。

(回答) 主に壊死性腸炎に効いていると考えられる。

質問2) 消化管穿孔の原因として真菌が証明されているか。

(回答) カンジダによる消化管穿孔の症例報告はある。

質問3) 鹿児島市立病院でMCZ導入により消化管穿孔が減少したというデータはなぜ未発表なのか。

(回答) 査読の過程で臨床データを削除し、基礎実験データのみとした。

質問4) MCZの注射剤を腸管内投与した場合の薬物動態に関するデータはあるか。

(回答) 注射剤腸管内投与後の薬物動態に関するデータはない。経口ゲル剤経口投与後の血中濃度は、MCZ50mg、100mg 単回投与後のいずれにおいても測定限界未満であった。(フロリドゲル経口用2%の医薬品インタビューフォームより引用)

質問5) 骨髄内の酸素濃度は5%程度と言われている。今回の嫌気実験における低酸素と、実際の組織における低酸素状態との整合性についてどう考えているか。

(回答) 本研究の細胞嫌気実験は酸素がほぼ0%の環境で行っており、実際の組織での低酸素状態よりも厳しい条件と思われる。そのため in vitro での結果と実際の効果との整合性に関しては更なる検討が必要である。

質問6) 低出生体重児に壊死性腸炎が起こりやすいのは血管の脆弱性によるものか、あるいは血流の問題か。

(回答) どちらの因子も関与している。新生児期のストレスによるショックの結果、循環機能が低下し腸管血流が低下すること、更に血管脆弱性による血管の破綻・出血等が加わり、壊死性腸炎へと進行すると考えられる。

質問7) MCZのターゲット遺伝子は何か。

(回答) 詳細な作用機序はまだ分からない。

質問8) 癌における HMGB1 は病変部組織より受動的に分泌されるが、今回の実験における HMGB1 の分泌様式は。

(回答) Caco2が低酸素刺激により壊死あるいはアポトーシスを起こし、その結果受動的に分泌されたものと考えられる。

質問9) 壊死性腸炎の病変部位において HMGB1 と RAGE の発現は増加するか。

(回答) 今回は検討していないが、発現はともに増加すると考えられ、同様の研究報告もある。

質問10) 組織像では絨毛基底部の細胞が残存しているが、可逆性はあるか。

(回答) 今回はマウスを犠死させているので、虚血後の回復過程までは観察していない。

質問11) 母親への MCZ の予防投与は、胎児あるいは新生児の腸管にも有効か。

(回答) 胎盤移行性はあるが、その場合血流による移行となるため、本研究における経口作用と同等の効果が得られるかどうかは分からない。

質問12) MCZ の臨床使用の際に、同時投与された抗菌薬等との相加作用、相乗作用はないか。

(回答) 新生児期に使用する他の代表的抗菌薬で MCZ との相互作用を有するものはなく、その可能性は低いと思われる。

質問13) 壊死性腸炎の罹患率の男女差はあるか。

(回答) 女性にやや多いという統計データがある。

質問14) 対象患者の体重を 1,000g 未満としているが、その理由はなにか。

(回答) MCZ 導入当初は、カンジダ腸炎のハイリスク群として 1,000g 未満の超低出生体重児への投与から始め、現在に至っている。

質問15) マウス腸管虚血モデルの生存率は。また実験中の死亡は無かったか。

(回答) 全身麻酔下に腸管虚血モデルを作成したが、実験中の死亡はなかった。また腸管採取後は全例犠死させた。

質問16) MCZ で処理した細胞の形態的な変化はあったか。

(回答) 嫌気刺激を受けた Caco2 は細胞死を起こしてシャーレから剥離したが、MCZ で前処置した細胞は剥離せずに生存していた。

質問17) HMGB1 の分泌量と疾患の重症度の関連はあるか。

(回答) 今回の実験では、HMGB1 の発現と疾患重症度との関連性は評価していないが、過去の HMGB1 に関する報告から推察すると、関連している可能性がある。

質問18) マウスの腸管虚血モデルの実験では 60 分で差が見られたが、120 分ではどうだったのか。

(回答) 両グループとも組織障害が強く、比較できなかった。

質問19) MCZ の前処置による細胞増殖への影響は検討されているか。細胞数による補正はされているのか。

(回答) 予備実験にて増殖への影響や細胞毒性を評価しており、影響がないと思われる濃度で実験を行ったため、細胞数によるデータの補正は行っていない。

質問20) MCZ を投与したマウスの腸管組織像において杯細胞と思われる構造が増殖しているが、MCZ の影響ではないのか。

(回答) 今回は評価していないが、MCZ による腸管組織変化の可能性はある。

質問21) MCZ の腸管内投与で血中濃度が上がりにくいという事実は、腸管上皮細胞に対する MCZ の効果は薬剤との直接接触によるものと考えて良いか。

(回答) MCZ の細胞に対する直接的な影響を調べるため、マウスでは経口投与、細胞実験では培養液に MCZ を加えて実験を行った。得られたデータから、MCZ と細胞の接触による直接的な効果と考えている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。