

氏 名	三 浦 龍 志
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3240 号
学位授与の日付	平成18年9月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Anti-inflammatory Effect of Spironolactone on Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (スピロノラク톤のヒト末梢血単核細胞に対する抗炎症作用)
論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 谷本 光音 助教授 四方 賢一

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

炎症は心臓血管疾患の重要な一因であり、炎症制御は予後改善への治療戦略の一つとされる。レニン-アンギオテンシン (Ang)-アルドステロン (R-A-A)系は炎症にも深く関与しており、R-A-A 系阻害薬の予後改善効果の一部は抗炎症作用によるとされる。そこでアンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI), Ang II 受容体拮抗薬 (AT1A), 鉱質コルチコイド受容体拮抗薬 (スピロノラクトン)の抗炎症作用を直接比較する実験を進めた。Ang II で刺激したヒト末梢血単核細胞において、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)と腫瘍壊死因子- α (TNF- α)産生量が三つの薬剤により減少した。スピロノラク톤は ACEI や AT1A よりもサイトカイン産生を有意に減少させた。スピロノラク톤の抗炎症機序については解明できなかったが、抗炎症作用という点ではスピロノラク톤は R-A-A 系阻害薬の中で最初に選択されるべき薬剤となり得る可能性が示された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

炎症は心臓血管疾患の重要な一因であり、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系阻害剤の予後改善効果の一部は、これらの抗炎症作用によると考えられている。この仮説を検証すべく、三浦龍志氏は、アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI), アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (AT1A), 鉱質コルチコイド受容体拮抗薬 (スピロノラクトン) の抗炎症作用を検討した。そして、正常人末梢血 PBMC をアンギオテンシン II で刺激した場合の monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)や tumor necrosis factor-alpha の産生は、これらの薬剤で用量依存性に抑制されることを見だし、これらの薬剤による予後改善効果の一部は、サイトカイン産生抑制による可能性を提示した。

研究の掘り下げ不足で、メカニズムの解析がなされていないとの意見が出たが、発表後の質疑応答において追加報告がなされた。今回の結果を踏まえ、動物モデルでの効果検討を含む今後の展望を認識している

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。