

氏名	柳澤 貴子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 1210 号
学位授与の日付	2019 年 11 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	四逆散によるマウス移植心の生着延長効果について
指導教員	准教授 新見 正則（板橋・外科学講座）
論文審査委員	主査 教授 白藤 尚毅（板橋・内科） 副査 教授 清水 宏明（ちば・外科） 副査 病院准教授 大井 淳（板橋・内科）

## 論文審査結果の要旨

学位審査論文“四逆散によるマウス移植心の生着延長効果について”は 2017 年に日本東洋医学雑誌 68 巻 2 号 95 ページから 104 ページに掲載された単著論文である。

四逆散（芍薬、枳実、甘草、柴胡の 4 つの生薬からなる漢方薬）は抗炎症作用と抗不安作用を期待して使用されている薬で、胆嚢炎、胃炎、不安神経症などの治療に用いられている。また本来の効能とは異なった作用についても報告されているが、免疫抑制効果に関する報告はほとんどない。これまでに申請者の教室では主要組織適合抗原（MHC）完全不一致マウスの心臓移植モデルを用いて、各種薬剤や食品などの移植心生着延長効果を報告している。今回は同実験系を用いて、新たに四逆散による免疫抑制効果に関する実験を行った。

本研究では MHC 完全不一致マウスの心臓移植モデル、すなわち レシピエントとして CBA マウスを用い、ドナーとして C57BL/6 マウス心臓を異所性に移植し、四逆散の免疫抑制効果を検討した。ドナー心臓の冠動脈と冠静脈をレシピエントマウスの体循環に縫合、空うちしているドナーの心拍動により外表から生着を確認するという方法を用いた。四逆散投与群、及び投与なし群における移植心の生着期間、混合白血球培養試験（MLR）、移植心グラフトの病理組織の検討を行い、四逆散の移植免疫に関する効果を明らかにすることを目的とした。

本研究は帝京大学実験動物の実施に関する倫理委員会の承認を得ており、倫理委員会ガイドラインに従っている。

四逆散投与により移植心の生着延長が確認された。また四逆散投与により CBA マウス脾臓内の CD4+CD25+Foxp3+ 細胞の割合が上昇していた。以上より四逆散は、MHC 完全不一致のアログラフトの心移植後の拒絶反応を抑制したが、これは免疫寛容の成立に重要な役割を果たすとされる抑制性 T 細胞（Treg）を誘導したことによると考えられた。

研究に関する質問、及び今後の研究へのアドバイスとして、

- 1： MLR で CBA マウス自家 MLR のデータはあるが移植の陰性コントロールのデータがないこと。
  - 2： サイトカイン定量で IL-2 のデータが示されていないこと。Treg に関与しているのであれば理由も含めて考察で述べるべきである。
  - 3： 四逆散の Treg 細胞以外の免疫担当細胞、免疫抑制系に働く細胞に対する生着延長効果に関する解析がなされていないこと。
  - 4： 四逆散が Treg 細胞を誘導するための有効成分の解析がされていないこと。
- が挙げられた。

2018年10月10日に行われた学位審査会及び2019年10月31日に行われた再審査会において申請者は当該領域の十分な知識と経験を有していることが確認された。

以上より学位授与可と考える。