

Neutrophil elastase inhibitor sivelestat ameliorates gefitinib-naphthalene-induced acute pneumonitis in mice

三雲, 大功

<https://doi.org/10.15017/1866270>

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : © 2017 The Authors. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(別紙様式2)

氏名	三雲 大功
論文名	Neutrophil elastase inhibitor sivelestat ameliorates gefitinib-naphthalene-induced acute pneumonitis in mice.
論文調査委員	主査 九州大学 教授 北園 孝成 副査 九州大学 教授 大賀 正一 副査 九州大学 教授 福井 宣規

論文審査の結果の要旨

ゲフィチニブ（上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬：EGFR-TKI）は、EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者に対し効果的な治療薬であるが、副作用として重篤な急性肺傷害を来すことがある。ナフタレンによる気道上皮傷害がゲフィチニブによる重篤な肺傷害を進展し、その病原性に好中球が重要な役割を担っていることが示されている。申請者は、ゲフィチニブ、ナフタレンによるマウス急性肺傷害に対する好中球エラスターゼ阻害薬（シベレスタット）の効果を検討した。

C57BL/6J マウスにナフタレン（200mg/kg）を腹腔内投与した日を day0 とした。ゲフィチニブ（250 または 300mg/kg）を同マウスに day1 から day13 まで経口投与するとともに、シベレスタット（150mg/kg）を同マウスに day1 から day13 まで腹腔内投与を行い、気管支肺胞洗浄（BALF）と肺組織を、day14 に回収した。

シベレスタットは、ゲフィチニブ（250mg/kg）投与したマウスの day14 における気管支肺胞洗浄中のタンパク濃度、好中球数、好中球エラスターゼ活性を有意に減少させた。さらにシベレスタット治療群は、ゲフィチニブ（300mg/kg）を投与されたマウスの生存率を有意に改善させた。

以上の成績から、シベレスタットはゲフィチニブにより引き起こされた重篤な急性肺傷害に対して有望な薬剤であることが示された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。