

氏名（本籍）	たかさき ひろやす 高崎 宏靖 （ 広島県 ）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲 第 729 号
学位授与日付	令和 5 年 3 月 9 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	Preventive effect of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 inhibition on lipopolysaccharide-induced prostatitis
審査委員	教授 小賀 徹 教授 佐藤 健治 教授 伊藤 達男

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

急性前立腺炎における Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1)の役割を、動物モデルを用いて検討した研究である。IDO1 は、必須アミノ酸であるトリプトファンのキヌレニン代謝経路における律速酵素である。急性前立腺炎動物モデルには、lipopolysaccharide (LPS)を経尿道的に投与することにより発症させる LPS 誘導前立腺炎を用い、動物として、IDO1 欠損マウス（10~15 週齢、雄）を使用した。LPS 投与後、1 日目、3 日目、5 日目、7 日目の時点で、前立腺を摘出し、キヌレニン代謝経路の変化を測定し、両群間における組織学的、免疫学的、生化学的検討を行なった。LPS 投与後の野生型マウスでは、IDO1 の発現が見られ、IDO1 欠損マウスと比較して、トリプトファンが有意に減少し、L-キヌレニンの代謝産物が増加していた。前立腺炎の評価として、LPS 投与後の IDO1 欠損マウスにおいては、野生型マウスと比較して、組織学的に、リンパ球を中心とした炎症細胞浸潤および腺管構造破壊が抑制されていた。免疫学的解析では、IL-2、IL-4、IL-17、CCL2、CCL3 の、サイトカイン・ケモカインの発現が抑制されていた。生化学的に、炎症関連プロテオーム解析を行い、IL-1 β 、IL-4、IL-5、IL-6、IL-17、CCL2、CCL3、CXCL1、CXCL11、TIMP-1 の発現が有意に低値であった。LPS 投与後の IDO1 欠損マウスでは、経時的に炎症反応の抑制が確認できた。このように、急性前立腺炎の炎症性変化は、トリプトファンの減少もしくはその代謝産物の増加との関連性が示唆され、IDO1 阻害は、全体的な炎症性変化を抑制している可能性がある。将来的に、IDO1 阻害は、急性前立腺炎に対して、抗菌薬に加えて追加治療の標的となる可能性がある。本論文は、急性前立腺炎と IDO1 との関連性を検証した新規研究であることから、学位論文に資すると考えられた。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

最終試験においては、申請者のプレゼンテーションの後に、質疑が行われた。まず概念的な理解の確認として、研究を始める動機、急性前立腺炎の病態の説明、動物モデルと臨床疾患との対比、遺伝子改変マウス（IOD-1 欠損マウス）の表現系やその使用意義、さらに、IDO-1 の病態への関わり、について質問があった。加えて、論文に関する質問として、前立腺炎の“炎症”について、どういう炎症なのか、について、病理組織や炎症関連プロテオーム解析結果を分析しながら、説明してもらった。審査会においては、残念ながら、

その多くの質問に関して、回答が不十分、であった。おそらく、実験の結果の説明に対する質問を準備して、そもそもの、この研究のより根底の意義や解釈、基礎と臨床との対比、遺伝子改変マウスの特性、こういった研究の大局的な勉強が不十分であったと思われる。従って、最初の審査会では、実験結果より、研究に対する理解に関して、追試験を実施して、再度研究の理解度と質問応答能力を確認することとなった。追試験においては、本試験で不十分であった複数質問に対する回答を含んだプレゼンテーションを実施するよう依頼し、それに基づいて、再審査を行なった。再審査においては、審査委員の質問に回答する形も含め、安定した発表が行われ、質疑に関しても、概ね回答ができた。そもそも申請者が、基礎研究において何を考えなければいけないのかを、審査会を通して初めてわかったような印象であったので、これは本来、研究を実施過程で学習すべきことであり、指導も含めて、課題が残ったと感じられた。何れにしても、最終的には、追試験を実施することにより、本課題に関する基礎実験の検討と解釈、研究の背景の理解ができていることが確認でき、学位授与に値すると判断した。