

学位授与番号：乙 3 1 6 7 号

氏 名：橋本 典生

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 12 月 28 日

学位論文名：

A critical role for dendritic cells in the evolution of IL-1 β -mediated murine airway disease

学位論文名（翻訳）：

（IL-1 β で誘導されるマウスの気道リモデリングにおける樹状細胞の役割）

学位審査委員長：教授 嘉糠洋陸

学位審査委員：教授 本間定 教授 黒坂大太郎

論 文 要 旨

論文提出者名	橋本典生	指導教授名	桑野和善
--------	------	-------	------

主論文題名

A critical role for dendritic cells in the evolution of IL-1 β -mediated murine airway disease

(IL-1 β で誘導されるマウスの気道リモデリングにおける樹状細胞の役割)

Hashimoto Mitsuo, Yanagisawa Haruhiko, Minagawa Shunsuke, Sen Debasish, Goodsell Amanda, Ma Royce, Moermans Catherine, McKnelly Kate J, Baron Jody L, Krummel Matthew F, Nishimura Stephen L.

J Immunol. 2015 Apr 15;194(8):3962-9

Copyright 2015. The American Association of Immunologists, Inc.

要旨

慢性の気道炎症と気道周囲の線維化は気道リモデリングと呼ばれ、この現象は慢性閉塞性肺疾患（COPD）の特徴とされ、治療抵抗性と関連する。慢性炎症の気道周囲の線維化との関連機序はまだ明らかとなっていない。本研究では、IL-1 β を含むアデノウイルスを気道内に散布することで IL-1 β を気道内に過剰発現させることにより、COPDの気道リモデリングの特徴的現象（線維化を起こしている気道周囲に好中球、マクロファージ、樹状細胞（DC）、Th1 それに Th17 細胞が集積する現象）を再現した。今回、このモデルを用いて検討を行った。 α/β T細胞ノックアウトマウスでは、気道リモデリングの発現が抑制されたことから、獲得免疫で重要なT細胞が気道リモデリングの発現に重要であることを示した。また、DCを一過性にマウスから除去する手法とDCの遊走に重要なケモカイン受容体 CCR6 を欠損したマウスを用い、獲得免疫を介したT細胞誘導性の気道リモデリングを予防することが出来る事を示した。これは、DCによる抗原提示と獲得免疫に重要な α/β T細胞の活性化と集積が慢性気道炎症を起こし、その後の気道リモデリングの形成に重要であることを示した。

学位審査の結果の要旨

橋本典生氏の学位申請論文は、主論文1冊1編より成ります。略歴と要旨はお手元にある通りです。主論文の英語題名は「A critical role for dendritic cells in the evolution of IL-1 β -mediated murine airway disease」、日本語題名は「IL-1betaで誘導されるマウスの気道リモデリングにおける樹状細胞の役割」と題するもので、英文誌 Journal of Immunology 誌(2015年 IF:4.985)に掲載されたものです。指導教授は、内科学講座(呼吸器内科)の桑野和善教授です。以下、この論文に基づく thesis の要旨と論文審査委員会の結果をご報告申し上げます。

慢性閉塞性肺疾患(COPD)では、特有の組織学的変化が観察され、タバコ煙などの有害物質の吸入により惹起された炎症が原因と考えられています。COPD患者の末梢気道では、粘液分泌物の貯留、炎症細胞の浸潤に加え、気道リモデリングと総称される気道周囲の線維化が観察され、気流閉塞の主たる要因であると考えられています。橋本氏は、IL-betaを発現するアデノウイルスを気道内に感染させることにより、COPDの気道リモデリングの特徴的現象を再現するマウスモデルを駆使し、T細胞誘導性の気道リモデリングのメカニズムの一端を明らかにすることに成功致しました。これは、抗原提示と免疫細胞の活性化を阻止することで、慢性気道炎症とそこからの気道リモデリングを抑制する可能性を大いに示すものであります。

公開学位審査会は去る平成28年10月17日、審査委員として本間定、黒坂大太郎両教授ご臨席のもと開催されました。席上、各教授から、COPDの齧歯類モデルと実臨床での発症までの時間経過の差はどのように考えるか、COPDの予防薬開発へつながる可能性はどれくらいか、肺気管支において炎症から繊維化が起こるまでのメカニズムはどのようなものを想定しているのか、など、多数の質問・指摘があり、橋本氏は、これらの質問に対して未発表の実験データも活用し、的確な回答をしました。よって、学位審査委員会は慎重審議の結果、本論文を学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第です。

なお、審査の過程で thesis の修正が必要な箇所が複数指摘されましたが、後日適切に修正され、再提出されたことを申し添えます。

以上、ご審議のほどよろしくお願い申し上げます。