

論文内容要旨

氏名	みさ けんいち 美佐 健一
学位論文題名	肺の線維化についてのミッドカインの役割についての検討
<p>特発性肺線維症は、慢性に肺の線維化が進行し、診断時からの平均生存期間が 3-5 年と予後不良の原因不明難治性肺疾患である。肺線維化の病態には、線維芽細胞が細胞外基質の産生や筋線維芽細胞への分化などを介し、中心的役割を果たすと考えられているが、その詳細は不明な点が多い。</p> <p>ミッドカインは低分子量ヘパリン結合性蛋白であり、主に発生期中期胚に強く発現し、細胞の成長、生存、移動を促進するなど様々な生理活性を持つ。成体での発現は限局しているが、癌細胞や炎症、修復の過程で強く発現し、様々な疾患の病態に関与していることが報告されている。嚢胞性線維症患者の気道で発現が亢進することや緑納菌や真菌に対して抗菌作用を有することなどが報告され、ミッドカインが肺の炎症においても重要な役割を持つことが示唆されているが、ミッドカインの肺疾患における報告は数少なく、肺における役割は不明な点が多い。本研究では、特発性肺線維症患者からの臨床検体とマウス bleomycin 肺線維モデルを使用して、ミッドカインの肺線維化における役割を検討した。</p> <p>特発性肺線維症患者においては、血清ミッドカインは健常者と比較して有意に高値であり、気管支肺胞洗浄液中の好中球比率と正の相関関係が認められた。また、気管支肺胞洗浄液中のミッドカインは気管支肺胞洗浄液中の好酸球比率と正の相関関係、リンパ球比率、好中球比率と正の相関傾向が認められた。マウス bleomycin 肺線維化モデルでは、野生型マウスにおいて bleomycin 気管内投与後、肺組織におけるミッドカイン mRNA の発現増強を認めた。また、ミッドカイン欠損マウスでは野生型マウスと比較して bleomycin 投与 14 日後の肺組織 I 型コラーゲン、α-SMA の mRNA 発現が低く、肺組織中コラーゲン量も有意に低値であり、更に、病学的肺線維化スコアも低値であった。</p> <p>気管支肺胞洗浄液での検討では、bleomycin 投与 7 日後では差が認められなかったが、14 日後にミッドカイン欠損マウスにおける総細胞数とリンパ球比率が低値であり、蛋白質濃度も低値であった。</p> <p>次に、肺線維化に重要な役割を果たしている成長因子である TGF-β を検討したところ、bleomycin 投与 14 日後の TGF-β mRNA の肺組織での発現はミッドカイン欠損マウスにおいて野生型と比較し有意に低値であった。</p> <p>以上の結果から、ミッドカインは肺の線維化において肺への炎症細胞の遊走と TGF-β の発現に関与し、肺線維化を促進する作用をもつと考えられ、肺の線維化病態においてミッドカインの発現を制御することによって、特発性肺線維症などの難治性肺線維化疾患の予後を改善できる可能性があり、今後更に検討が必要である。(1134 字)</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成28年6月29日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

[審査結果要旨]

氏名 美佐 健一

学位論文題名 肺の線維化におけるミッドカインの役割の検討

本論文は、ヒト特発性肺線維症ならびにマウスの肺線維症モデルにおいて、ミッドカインの役割を検討したものである。

特発性肺線維症患者40例における血清ミッドカイン濃度は健常者と比較し有意に上昇してみられた。また、気管支肺胞洗浄液中のミッドカイン濃度は、好酸球比率と有意に相関していた。さらに、肺線維症のマウスモデルでは、プレオマイシン投与により肺組織においてミッドカインの発現が亢進してみられ、肺胞洗浄液中のミッドカイン濃度も上昇していた。ミッドカイン欠損マウスでは、プレオマイシン処理による病理学的肺線維症スコア、肺組織中のコラーゲン蛋白量、type I collagen, α -SMA, TGF- β の mRNA 発現はいずれも wild-type に比較し低下しており、肺線維化の誘導が損なわれていた。以上より、ミッドカインは肺への炎症細胞の遊走と、TGF- β の発現に関与し、肺線維化を促進する重要な因子であると結論づけている。

本論文では、肺線維症の病態におけるミッドカインの制御に関する新しい知見が得られており、学位論文に値するものであると思われる。今後はミッドカインの線維芽細胞に対する直接的な影響や、マウス肺組織におけるミッドカイン、 α -SMA の発現などについてもさらに検討を加え、肺線維化の病態におけるミッドカインの位置づけをさらに明確にされることを期待したい。

論文審査委員

主査 山本 俊幸

副査 橋本 優子

副査 樋口 光徳