

氏 名	河 野 修 一
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 5 0 5 号
認 定 課 程 名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成28年2月12日
論 文 題 目	Interleukin-13 誘起性杯細胞におけるペリオスチン分泌と Toll 様受容体 4 の発現に関する研究
審査担当専門委員	(主査) 杏 林 大 学 教 授 滝 澤 始 東京医科歯科 大 学 教 授 横 関 博 雄 杏 林 大 学 教 授 吉 野 秀 朗

審 査 の 結 果 の 要 旨

気管支喘息の気道病態において、IL-13 は杯細胞への分化や線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化誘導など、そのリモデリング過程に深く関与することが示されている。そして、近年の研究で IL-13 は線維芽細胞に作用して、気道リモデリングに重要な分子であるペリオスチンを産生させることが示されている。また、気道上皮に発現する Toll 様受容体 TLR4 を介した自然免疫反応が喘息の病態に関わっていることも報告された。

本研究では、杯細胞の気道リモデリングや気道炎症における役割を明らかにすることを目的として、IL-13 によって分化させた培養杯細胞を用いて、そのペリオスチンの産生と TLR4 の発現について検討した。正常ヒト気道上皮細胞を気相液相界面培養法 (air-liquid interface 法) にて 14 日間培養した。この間 IL-13 の非存在下では繊毛細胞へ、存在下では杯細胞への分化を確認した。それぞれの条件下でペリオスチンの遺伝子発現を RT-qPCR 法により、タンパク分泌を ELISA で検討した。TLR4 の発現は RT-qPCR 法により遺伝子発現を、免疫組織学的染色で局所の発現を観察した。また、TLR4 の発現により LPS 添加による IL-8 産生が増加するかを ELISA 法で測定した。

その結果、IL-13 存在下に分化した杯細胞において、ペリオスチンの著明な産生発現増強が示された。また、TLR4 の発現も IL-13 により分化した杯細胞で有意に増強しており、その結果 IL-8 の産生量も増加していた。以上から、IL-13 により分化誘導された杯細胞は、線毛細胞に比較して気道リモデリングをもたらしやすい

く、また TLR4 を介した自然免疫応答の増強が起こり、喘息の難治化、重症化に関与していることが示唆された。これらの知見は気管支喘息のリモデリング過程や重症化の機序を解明するうえで、杯細胞の新たな役割の一端を明らかにしたものであるとして高く評価できる。今後、気管支喘息の気道病態の一層の解明に資するものであり、さらに新たな治療戦略を構築するうえでも有用である。

よって、本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。