

氏名 目崎 久美
授与した学位 博 士
専攻分野の名称 医 学
学位授与番号 博 甲第 5911 号
学位授与の日付 平成31年3月25日
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 SOCS3 overexpression in T cells ameliorates chronic airway obstruction in a murine heterotopic tracheal transplantation model (SOCS3のリンパ球特異的な過剰発現は、マウスを用いたモデルにおいて、異所性に移植された気管の内腔閉塞を抑制する)

論文審査委員 教授 前田嘉信 教授 鶴殿平一郎 教授 木浦勝行

学位論文内容の要旨

肺移植後の閉塞性細気管支炎症候群(BOS:bronchiolitis obliterans syndrome)は、リンパ球を中心とした拒絶により生じる。Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS3)は、細胞内シグナル伝達を制御し、Tリンパ球の分化を変化させ免疫抑制作用をもつタンパクである。

本研究では、リンパ球特異的な SOCS3 の過剰発現により肺移植後の BOS が改善すると仮説を立て、マウスの異所性気管移植モデルを用いて検証した。

SOCS3 過剰発現マウス(SOCS3TG)をレシピエントとした異系移植では、移植後 21 日で、気管内腔の閉塞と上皮損傷が抑制された。移植後 7 日の解析では、SOCS3TG 群で Th1 サイトカインが低値であった。

以上より、SOCS3 の過剰発現により、移植後早期の Th1 サイトカインが抑えられ、慢性期の内腔閉塞が抑制されることが示された。

論文審査結果の要旨

肺移植は終末期呼吸不全に対する唯一の根治的治療であるが、術後生存期間中央値は 6 年と短い。特に肺移植後の閉塞性細気管支炎症候群 BOS は致死的合併症と重要であるが、その病態と治療法は確立していない。

本研究では、気管支を皮下に埋め込みみ BOS を誘導できるマウスモデルを使いその病態を検討している。SOCS3 は細胞内シグナル伝達の JAK/STAT 経路を抑制し、Th1 Th17 を抑制する制御蛋白である。SOCS3 を過剰発現させたマウスに肺移植を行い、BOS が軽減していることを明らかにし、そのメカニズムとして Th1 サイトカインの抑制が示唆された。

委員からは本モデルの特徴、解析方法の限界、Th17 や Treg の動態、BOS 抑メカニズムについて質問があり、発表者と討議を行った。

本研究は、肺移植後の閉塞性細気管支炎症候群 BOS の発症に SOCS3 が関与している点、さらに治療標的としての可能性を示唆させる価値ある業績と考えられる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。