

氏名	荒木 恒太
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 6467 号
学位授与の日付	2021 年 9 月 24 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	The heterodimer S100A8/A9 is a potent therapeutic target for idiopathic pulmonary fibrosis (S100A8/A9 ヘテロダイマーは特発性肺線維症に対する有効な治療標的である)
論文審査委員	教授 寶田剛志 教授 木浦勝行 准教授 松岡賢市

学位論文内容の要旨

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は不可逆的に肺の線維化が進行する予後不良の疾患であり、十分な効果を有する治療薬が存在しないため新規治療薬の開発が待望されている。線維芽細胞の過剰な活性化とそれにより進行する肺の線維化には、持続的な炎症反応が関与すると考えられている。われわれは IPF 患者の血液と肺組織で炎症のメディエーターである S100A8/A9 ヘテロダイマーが高発現していることを見出した。S100A8/A9 は細胞表面の受容体である RAGE を介して線維芽細胞に作用し、NF- κ B の活性化を引き起こす。その結果、線維芽細胞の細胞増殖のみならず、筋線維芽細胞への分化やコラーゲン産生増加を誘導する。本研究グループが開発した抗 S100A8/A9 抗体は線維芽細胞に対するこれらの作用を阻害し、IPF の動物モデルであるブレオマイシン気管内投与マウスに対しても抗 S100A8/A9 抗体は肺障害・肺線維化を抑制し治療効果を示した。S100A8/A9 は IPF の有効な治療標的である可能性が示された。

論文審査結果の要旨

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は不可逆的に肺の線維化が進行する予後不良の疾患であり、十分な効果を有する治療薬が存在しないため新規治療薬の開発が待望されている。

申請者らの研究グループは、IPF 患者の血液と肺組織で炎症のメディエーターである S100A8/A9 ヘテロダイマーが高発現していることを見出した。S100A8/A9 は細胞表面の受容体である RAGE を介して線維芽細胞の細胞増殖のみならず、筋線維芽細胞への分化やコラーゲン産生増加を誘導した。申請者らが開発した抗 S100A8/A9 抗体は線維芽細胞に対するこれらの作用を阻害し、IPF の動物モデルであるブレオマイシン気管内投与マウスに対しても抗 S100A8/A9 抗体は肺障害・肺線維化を抑制し治療効果を示した。

論文審査委員から、解析方法や、研究結果の考察、臨床学的意義について質疑があり、関連研究に基づいた論理的な考察による回答が申請者よりなされた。S100A8/A9 は IPF の有効な治療標的である可能性が本研究により明確に示され、企業と共同研究をすすめることで、抗体製剤の開発を進めている旨の説明がなされた。本研究は、臨床に直結する非常に画期的な研究であり、極めて価値の高い業績であると認める。

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。