

氏名	妹尾 賢
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 6569 号
学位授与の日付	2022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	Essential role of IL-23 in the development of acute exacerbation of pulmonary fibrosis (肺線維症急性増悪の発症における IL-23 の重要性)
論文審査委員	教授 寶田剛志 教授 富樫庸介 准教授 岡崎幹生

学位論文内容の要旨

特発性肺線維症の急性増悪は予後不良である。IL-23は炎症性サイトカインの1つであるが、特発性肺線維症の急性増悪におけるIL-23の役割は不明である。

本研究ではマウスにブレオマイシンを投与することで肺線維症を誘導し、リポポリサッカライド(LPS)を投与することで急性増悪を誘導した。気道中のIL-23, IL-17A, IL-22の濃度は、肺線維症急性増悪マウスで上昇していた。IL-23p19欠損マウスで気道炎症及び肺線維化は軽減しており、IL-17AとIL-22の濃度は低下していた。抗IL-12/23p40抗体の投与でも同様に気道炎症及び肺線維化は抑制され、IL-17AとIL-22の濃度も低下していた。IL-17Aの主要な産生源はTh17細胞と考えられた。

特発性肺線維症患者において安定期症例と急性増悪症例を比較すると、急性増悪症例で気管支肺胞洗浄液中のIL-23濃度が高い傾向にあった。

以上より、肺線維症の急性増悪の発症にIL-23が重要であり、IL-23を阻害することが新たな治療戦略となりうることが示唆された。

論文審査結果の要旨

特発性肺線維症の急性増悪は予後不良であり、その分子病態には不明な点が多い。申請者は、炎症性サイトカインの1つであるIL-23に着目し、特発性肺線維症の急性増悪のマウスモデル(ブレオマイシンとLPSを併用するモデル)を使用して研究を行った。当該モデルでは、気道中のIL-17A, IL-22の濃度の上昇や肺線維化が認められ、これらの効果は、IL-23p19欠損マウスでは有意に軽減していた。抗IL-12/23p40抗体の投与でも同様に気道炎症及び肺線維化は抑制され、IL-17AとIL-22の濃度も低下していた。また、特発性肺線維症患者において安定期症例と急性増悪症例を比較すると、急性増悪症例で気管支肺胞洗浄液中のIL-23濃度が高い傾向にあった。以上より、肺線維症の急性増悪の発症にIL-23が重要であり、IL-23を阻害することが新たな治療戦略となりうることが示唆された。

論文審査委員から、解析方法や、研究結果の考察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。本研究は、limitationはあるものの、治療標的因子の同定につながるpromisingな研究成果であり、価値ある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。