

氏名	河原 明奈
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 6291 号
学位授与の日付	2020 年 12 月 27 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	Spred2-Deficiency Enhances the Proliferation of Lung Epithelial Cells and Alleviates Pulmonary Fibrosis Induced by Bleomycin (Spred2 欠損は肺上皮細胞の増殖を高め、ブレオマイシン誘発肺線維症を緩和させる)
論文審査委員	教授 阪口政清 教授 木浦勝行 准教授 山根正修

学位論文内容の要旨

肺線維症は様々な要因による肺傷害が契機となり、持続する慢性炎症の結果、不可逆的な線維化を来す予後不良の疾患である。炎症反応は様々なメディエーターやシグナル伝達因子で制御される。今回、我々は、肺線維症における Raf/MEK/ERK-MAPK シグナル系の内因性抑制因子 Spred2 の役割を明らかにするため、Spred2 欠損マウスにブレオマイシン(BLM)肺線維症を誘導した。その結果、BLM 肺線維症は Spred2 欠損マウスで有意に軽減した。線維化に寄与する TNF α ・MCP1 のマクロファージ産生能は Spred2 の有無で変化なく、マクロファージ特異的 Spred2 欠損マウスでの BLM 肺線維症に有意差はなかった。一方、Spred2 欠損気管上皮細胞の増殖能は野生型に比べ有意に高く、Spred2 は野生型気管上皮細胞に定常的に発現していること、BLM 投与後は Clara 細胞様細胞で Spred2 発現が増加すること、を見出した。以上より、Spred2 欠損により気管上皮細胞の増殖が促進され、気道上皮修復が進む結果、BLM 誘導線維化は軽減することが示唆された。Spred2 は、肺線維症の新たな治療のターゲットとなる可能性がある。

論文審査結果の要旨

特発性肺線維症 (IPF) は、呼吸困難をもたらす重篤難治性疾患で未だ有効な治療法が確立されていない。そのため、病態の分子レベルでの十分な理解が必要である。しかし、様々な細胞や分子機序が複雑に絡み合っており、病状の進行に関わってくるため、その病態本態の全体像を捉えることは困難を要する。本研究では、研究者は SPRED2 に着目し、IPF における当分子の重要性を明らかにすることを目指した。SPRED2 は、増殖抑制や炎症抑制の機能を持つことから、IPF 病態進行に重要な役割を担っていると考えたことがきっかけである。

本研究から研究者は、SPRED2 欠損マウスを使用してブレオマイシン誘導性 IPF モデルにて肺線維化への SPRED2 の役割を検討した。結果、SPRED2 欠損によりブレオマイシン誘導性肺線維化が減弱されることが判明した。SPRED2 は、ブレオマイシンにてクララ細胞に高発現し、クララ細胞の増殖を抑制するが、欠損モデルでは、クララ細胞の増殖が活発となり、肺線維化に抵抗となることが示された。

委員からは、臨床でのデータの必要性、最初に期待していた結果と反対の結果が得られたことから研究を進めていくモチベーションについて、SPRED2 欠損マウスの形質 (老化でがんの発生)、II 型肺胞上皮細胞や線維芽細胞での SPRED2 の役割、など質問があったが、本人の知見や他からの情報から、自身の考えを的確に述べ、きちんと説得力を持って回答した。

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。