

[課程 2]

審査の結果の要旨

氏名 川島 光明

本研究は、慢性期移植肺機能不全 (Chronic Lung Allograft Dysfunction: CLAD) の発症における、toll-like receptor (TLR) シグナルと線維芽細胞の関係について検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. CLAD のモデルとしてマウス同所性気管移植を行ったところ、TLR4 変異マウスでは野生型マウスに比べて、アログラフト中で α SMA 陽性となる面積が少なかったが、CD3 陽性 T 細胞の数は顕著な差が無かった。このことは本モデルにおいて、TLR4 シグナルがアログラフトの線維化に関与しているが、T 細胞を介さないパスウェイでシグナル伝達が行われうることを示唆していた。
2. アロ免疫反応を *in vitro* で検証するためにレシピエントマウスのリンパ球とドナーマウスのリンパ球を用いて混合リンパ球反応を行ったところ、アロ反応性 T 細胞の増殖は TLR4 変異マウスと野生型マウスで有意差が無かった。このことは、本モデルにおいて、TLR4 シグナルがアロ免疫反応に与える影響が顕著では無いことを示唆していた。
3. マウス線維芽細胞を用いて Lipopolysaccharide (LPS) や transforming growth factor (TGF) - β 1 に対する反応を見たところ、野生型線維芽細胞に TGF- β 1 を加えた群では LPS に対して α SMA の発現が亢進していることが示された。このことは、本モデルにおいて、TLR4 シグナルが TGF- β 1 の存在下で線維芽細胞を活性化させうることを示していた。

以上、本論文は TLR4 シグナルが気道アログraftの線維化に貢献し、その機序として TLR4 シグナルによる線維芽細胞の活性化が重要であることを明らかにした。このことは、肺移植後 CLAD における気道周囲特異的な線維化が、様々な細菌学的な刺激に曝露されるという気道の解剖学的な特性に因るものであることを示唆する。気道自体を無菌にすることは不可能であるが、局所での線維芽細胞活性の制御は、肺移植後 CLAD の予防と治療に応用できる可能性がある。

本研究は、これまで詳細に解析されることのなかった、TLR4 シグナルと線維芽細胞が CLAD の発症において果たす役割の解明に重要な貢献をなすものであり、学位の授与に値するものと考えられる。