

審査の結果の要旨

氏名 福田 健介

本研究はパパイヤに含まれる植物由来のシステインプロテアーゼであるパパインに着目し、マウスへのパパインの経気管的反復投与によって喘息・COPD オーバーラップ(ACO)動物モデルの確立を目的とした。ACOの臨床的特徴との比較、ポリイノシン酸-ポリシチジル酸[poly(I:C)]を用いた急性増悪モデルの検討、新規バイオマーカー候補である好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン(NGAL)に関する検討も行い、以下の結果を得ている。

1. 既に確立されているブタ膵臓エラスターゼ(PPE)を用いた COPD モデルと同様に、パパインの反復投与により肺気腫の形成、肺吸気量の増加、動的肺コンプライアンスの増大が認められた。
2. パパイン投与群では、好酸球性気道炎症および気道過敏性の亢進を認め、気管支喘息に相当する特徴を認めた。1.2.から、パパインの反復投与により ACO の特徴を有するマウスモデルが誘導されると示された。
3. ACO モデルの気管支肺胞洗浄液(BALF)を用いた定量的サイトカインアレイでは、マクロファージや好中球に関連したサイトカインに加えて、2型サイトカインの増加も認められ、これらは臨床的 ACO に合致する所見であった。
4. パパイン最終投与から 5 週間を経ても好酸球性気道炎症および肺気腫は残存し、本 ACO モデルは慢性的な病変を有すると示された。また、非特異的 IgE 抗体およびパパイン特異的 IgE 抗体も長期残存し、気道炎症には獲得免疫の関与が示唆された。
5. Poly(I:C)を用いた急性増悪モデルでは、PPE による COPD モデルとパパインによる ACO モデルで、好中球を主体とした同様の気道炎症が惹起される一方、ACO モデルにおける好酸球性気道炎症は急性増悪下においても残存した。
6. NGAL は ACO モデルの BALF 中で増加し、臨床報告に一致した所見であった。また、急性増悪時は血清、BALF 両方で NGAL の増加を認め、ACO モデルでは気道上皮が、急性増悪モデルでは好中球が NGAL を主に産生していると示唆された。

以上、本研究で示された ACO マウスモデルは肺気腫の形成、遷延する気管支喘息の特徴、気道中 NGAL の上昇など臨床的 ACO 患者の特徴をよく反映していた。単剤で ACO のマウスモデルを比較的簡便に作成できるこのモデルは、ACO の病態解明や治療標的の探索に今後役立つものと期待される。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。