

審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	甲 第 / 285 号	氏名	徳永 佳尚
審 査 担 当 者	主 査	溝口 亮志	(印)
	副主査	矢野 博久	(印)
	副主査	大島 啓一	(印)
主論文題目: The significance of CD163 expressing macrophages in asthma 気管支喘息における CD163 発現マクロファージの重要性			

審査結果の要旨 (意見)

気管支喘息は死亡率が未だに高い疾患であり、機序解明による新たな治療戦略の開発が急がれる。機序解明の糸口として、可溶性の CD163 が重症喘息の喀痰中で高値を示すことが近年報告されているが、その病態に及ぼす意義は解明されていない。本研究では、剖検に至った致死性喘息患者さんにおいて、CD163 陽性マクロファージが肺気管支に増加することを明らかにした。次に、CD163 の欠失したマウス喘息モデルを用いて、CD163 が IL-5、IFN- γ 、好酸球、好中球などの増加を誘導することにより、気管支の炎症に寄与する可能性を見出している。本研究は、ヒト検体のみならず遺伝子操作を施した動物モデルを用いることにより、科学的に臨床的問題の解明に取り組む質の高い実験系が取り入れられている。また、社会的問題である致死性喘息の機序解明に挑む臨床的にも価値のある研究と考えられる。よって、本研究は学位論文として、内容・質共に非常に高いものであると判断される。

論文要旨

マクロファージは古典的活性化型 (M1 マクロファージ) とオルタナティブ活性化型 (M2 マクロファージ) の大きく二つのサブタイプに分類され、炎症または抗炎症作用に関与していると考えられており、M2 マクロファージは組織修復や死細胞や組織のクリアランス、抗炎症作用に関わるとされている。また、M2 マクロファージと Th2 炎症の関連はよく知られている。CD163 はマクロファージに特異的に発現するスカベンジャー受容体であり、M2 マクロファージのマーカーとして知られている。しかし、気管支喘息における CD163 の役割は明らかになっていない。今回、ヒト肺組織と卵白アルブミン (OVA) 曝露喘息マウスモデルを使用し、気管支喘息における CD163 の役割を検討した。気管支喘息死患者肺組織では非喘息患者肺組織と比較して、CD163 陽性マクロファージが有意に増加していた。OVA 曝露喘息モデルマウスでは、CD163KO マウスは WT マウスと比較して、肺組織での気管周囲への炎症細胞浸潤の減少、BALF 中の総細胞数、好酸球数の有意な減少、IL-5、IFN- γ の有意な低下、気道過敏性の有意な抑制を認めた。CD163 または CD163 陽性マクロファージは気管支喘息の気道炎症及び気道過敏性において重要な役割をしていることが示唆された。