

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1172 号	氏名	竹中 慎一
審査担当者	主査	栗田 誠也	(印)
	副主査	志波 直人	(印)
	副主査	安藤 孝思	(印)
主論文題目： The progression of comorbidity in IL-18 transgenic chronic obstructive pulmonary disease mice model (IL-18 トランスジェニック COPD モデルマウスにおける合併症の進行)			

審査結果の要旨 (意見)

COPD は近年有病率、死亡率ともに増加してきており、今後も増えていくと予想されている。また様々な合併症をきたすことが知られており今後はその治療も必要である。今回の論文は、COPD マウスモデルでその合併症を検討したものである。COPD マウスモデルである肺特異的 IL-18 トランスジェニック(TG)マウスでは、コントロール群と比べて体重、大腿四頭筋量、腓腹筋量、骨塩量が有意に減少しており、耐糖能低下もきたしていた。IL-18 の下流にある IL-13 遺伝子を欠損させた IL-18TGIL-13 ノックアウト(KO)マウスではそれらの改善を認めた。これらのことより肺特異的 IL-18TG マウスは IL-13 依存性に COPD 様の合併症(体重減少、筋肉量減少、骨量減少) を起こすことが示唆された。このことより IL-18 や IL-13 は今後 COPD 治療のターゲットとなりうる可能性を持ち、臨床的にも意義深い結果である。審査に当たり、主査、副査より臨床的意義や今後の展開、可能性についての質問にも的確に回答が得られており、この論文は学位に十分値するものと考えられる。

論文要旨

体重減少や肺性心、右心不全、筋力低下、糖尿病、骨粗鬆症、筋萎縮症、動脈硬化、高血圧や鬱病などの合併症が重篤な COPD 患者で高頻度に起こることは知られている。従って、COPD 治療が合併症のためにも必要である。我々は以前、成熟マウス IL-18cDNA を発現させるヒト表面活性物質プロテインC (SPC) プロモーターを用い、加齢とともに重症気腫化、右心拡大、軽症肺高血圧症を誘発させ、肺において IL-18 を過剰発現させるトランスジェニック(Tg)マウス COPD マウスモデルを報告した。この研究において、我々の COPD モデルを用いた合併症の進行を評価したい。週齢 16 歳以上の雌の Tg マウスは野生型コントロール (WT) マウスと比較して、有意な体重減少を認めた。IL-13 欠損 (KO) Tg マウスにおいて体重減少は抑制された。高齢 Tg マウスではコントロール WT マウスや IL13-KO Tg マウスと比べ筋重量や骨密度の有意な減少を認めた。さらに高齢 Tg マウスでは耐糖能異常も認めた。IL-18 や IL-13 などの炎症性サイトカインは COPD 患者合併症の病因において、重要な役割を果たす可能性がある。