

中嶋 竜之介 論文審査の要旨

論文題目 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の病態表現型に基づいた治療戦略の構築
～新規 COPD モデルマウスの評価・代謝関連・肺がん合併症の観点から～

審査内容

本博士論文は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の新規治療法開発、ならびに COPD - 肺がん合併状態の分子病態機構を解明することを企図し、各種病態モデルマウスやモデル細胞を用いた検討結果を詳述したものである。中嶋氏は、エラスターゼ気道内投与誘発の気腫病変優位型 COPD モデルと、同氏らが確立した上皮方ナトリウムイオンチャンネルβサブユニット遺伝子過剰発現による新規 COPD モデルマウス (βENaC-Tg) マウスとの比較を行い、肺気腫の病理学的変化や呼吸機能パラメータの変動に加えて、各種炎症関連遺伝子の発現変動について経時的に精査し、両モデルの分子病態の特徴を明らかにした。また、これらのモデルを活用し、糖尿病治療薬メトホルミンの COPD 病態におよぼす影響を調べ、メトホルミンがβENaC-Tg マウスで見られる肺気腫病変ならびに 0.1 秒率を改善すること示し、その機序に ENaC 活性の制御や各種サイトカインやプロテアーゼの抑制が関与することを示唆した。またエラスターゼ誘発 COPD モデルにタバコ由来発がん物質を投与することで腫瘍発症における COPD 病態の関連性を調べ、COPD 病態がα7 nAChR-p-Akt 経路の活性化を介して腫瘍発症数を増加させる可能性が示された。また、肺がん細胞移植実験において、免疫チェックポイント分子 PD-L1 陽性マクロファージの増加がモデルマウス生存率の低下に寄与することを示唆した。本論文の成果は、本邦の死因上位に位置する両呼吸器疾患の病態機序解明や治療法開発に資する重要な基礎的知見を含んでおり、生命科学分野の領域における波及効果ならびに社会的意義が大きい。以上のことから、本論文は博士の学位授与に十分に値するものと判断される。

審査委員 臨床薬理学分野 教授 石塚 洋一



審査委員 臨床薬物動態学分野 准教授 城野 博史



審査委員 薬物活性学分野 准教授 関 貴弘

