

学位論文審査結果の要旨

所 属	乙 三重大学医学部（内科学第三）	氏 名	高木 健裕
審 査 委 員	主 査 水谷 仁 副 査 緒方 正人 副 査 白石 泰三		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>Inhibition of Allergic Bronchial Asthma by Thrombomodulin Is Mediated by Dendritic Cells</p> <p>高木らは論文において下記の内容を述べている。</p> <p>気管支喘息はアレルギーによる気道炎症によって、可逆性の気道炎症と気道過敏性の亢進を特徴として咳嗽や喘鳴、呼吸困難などを引き起こす疾患であり、その有病率は高く成人では6~10%とされている。近年、吸入ステロイドや吸入長時間作動型β刺激剤などにより喘息治療は飛躍的に発展したものの既存の薬剤ではコントロールできない症例も多く見られ、いまだに喘息死は2000人を超えていることから新規治療法が望まれる。トロンボモジュリン(Thrombomodulin, TM)は、主に血管内皮細胞上に存在するトロンビン結合タンパクであり、トロンビン・TM複合体としてプロテインCとThrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)を活性化する、High mobility group box 1 protein (HMGB1)を中和・不活化させる、などの作用を持つ。樹状細胞は抗原特異的エフェクターT細胞の誘導を制御することにより、アレルギー感作に重要な役割を果たしているが、樹状細胞にはTMを発現したサブセットが存在するものの、その機能に関しては不明であった。今回我々は、TMが気管支喘息や樹状細胞に対してどのような効果があるのかを検討した。</p> <p>マウス喘息モデルを作成しTMを経気道的に投与したところ、TM投与群において気道過敏性の亢進、BALF中の好酸球数、IgE、Th2 cytokineは有意に抑制されていた。組織学的な検討でもTM投与群の方が気管支への炎症細胞浸潤が軽度であった。また、表面マーカーの解析やマウス喘息モデルへの投与などから、TM陽性樹状細胞はTM陰性樹状細胞比較して、樹状細胞の免疫原性機能を低下させ、結果として喘息の病態を軽減することが明らかとなった。気管支喘息患者中の末梢血より測定したTM陽性樹状細胞の数は、重症度や血中IgEなどとは相関が見られなかったものの、呼吸機能検査として1秒率の値とは有意に負の相関を示していた。</p> <p>以上の実験結果から、TMの投与により気管支喘息の病態を軽減させることができたが、TM投与により樹状細胞のimmunogenicな機能をtolerogenicな機能に変化させたことが病態の軽減につながったと考えられた。</p>			

本研究は、世界で初めて気管支喘息における TM の治療効果や TM 陽性樹状細胞の機能を明らかにした論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2011;183(1):31-42

2011年1月掲載

Takehiro Takagi, Osamu Taguchi, Masaaki Toda, Daniel Boveda Ruiz, Paloma Gil Bernabe, Corina N. D'Alessandro-Gabazza, Yasushi Miyake, Tetsu Kobayashi, Shinya Aoki, Fumiko Chiba, Yutaka Yano, Edward M. Conway, Seiichi Munesue, Yasuhiko Yamamoto, Hiroshi Yamamoto, Koji Suzuki, Yoshiyuki Takei, John Morser, and Esteban C. Gabazza