

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「Anti-fibrotic therapy on the regulation of cytokine production
in models of colorectal fibrosis」
(腸管線維化モデルに対するサイトカイン産生制御による抗線維化治療の解明)

学位申請者 今井 仁

本論文は、炎症性腸疾患における腸管線維化の治療標的として TGF- β /Smad シグナル系に着目し、このシグナル伝達系を阻害する新しい抗線維化薬の有効性と作用機構について腸管線維化モデル動物を用いて明らかにした論文である。

クローン病の約 30%は腸管狭窄を併発する。炎症性狭窄は抗炎症治療が奏功する場合が多いが、一方、線維性狭窄となった病変に対する有効な治療法は少なく、抗線維化治療薬の開発は重要な課題となっている。そこで本研究では肝臓、皮膚、肺の線維化モデルにおいて治療効果を示している抗線維化治療薬である HSc025 の有効性を腸管線維化モデル動物において検証した。申請者らは、2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) をマウス直腸に継続的に長期間投与することによりクローン病類似の腸管線維化モデルを再現性良く作成する技術を確認することに成功した。この腸管線維化モデル動物を用い新しい抗線維化薬である HSc025 の薬効の有効性を確かめるため、病理組織学的評価、I 型コラーゲン産生、各種サイトカインの産生について検討を行った。その結果、HSc025 は、①TNBS により誘発される腸管線維化を抑制すること、②TNBS により誘発される TGF- β の産生を抑制すること、③IFN- γ の産生を増加させる傾向がある、ことが示された。さらに④大腸所属リンパ節から単離した TNBS 反応性 T 細胞を用いた実験により、HSc025 が直接 TNBS 反応性 T 細胞の IFN- γ 産生を増加させることを証明した。以上より、HSc025 は TGF- β /Smad シグナル系を阻害することに加え TGF- β 産生を抑制することで I 型コラーゲン産生を制御すること、また、IFN- γ の産生を誘導することで TGF- β による腸管線維化を抑制することが示された。これらの知見は、今後の腸管線維化の治療戦略を考える際の拠点となるものと期待される。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

- 1) BALB/C マウスを用いた理由は？別のマウス系統では腸管線維化薬剤 (TNBS) に対する感受性が異なるのか？
- 2) 抗線維化薬 (HSc025) の化学構造、特に標的分子との相互作用を担う構造上の特性について。
- 3) IFN- γ が抗線維化に作用したことを証明するための追加研究について。
- 4) Th1 サイトカインである IFN- γ 産生が上昇し、Th2 サイトカインである IL-13 産生は変化していなかったが、Th1/Th2 バランスはどのような変動を示したのか？
- 5) INF- γ は腸管/リンパ節において作用が増強しているのか？
- 6) 炎症性腸疾患では、Th-17 系のヘルパー T 細胞も重要な役割を果たす。このモデルにおいて IL-17 および IL-22 の産生変化は見られたか？
- 7) 線維化が出現する前から HSc025 を投与して有効な抗線維化作用が認められているが、もし HSc025 の投与時期を変えた場合、抗線維化作用はどのような結果となるのか？例えば腸管線維化が形成されて

から HSc025 を投与した場合、線維化は抑制されるのか？

8) 実際の臨床では潰瘍性大腸炎は Th2 優位であり、クローン病は Th1 優位とされている。TNBS により誘導される腸管線維化はクローン病に近いモデルと考えて良いのか。クローン病類似の腸管壁全層の線維化が誘導されるのか？

9) HSc025 の抗線維化治療薬としての可能性について。

10) HSc025 の標的分子である YB-1 は、Smad3 と p300 のどちらの分子を認識しているのか。HSc025 が細胞質で作用していると考えて良いのか。

これらの質問に対して、申請者は実験結果に加え文献的知見を的確に引用して判りやすい説明を行うとともに、明快かつ論理的なディスカッションを展開し、本論文の当該分野における意義づけを明らかにした。審査員との質疑応答を通じて本専門領域に関する幅広い知識と十分な考察力が備わっていることが伺え、今後の研究の発展が大いに期待される。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 今井 仁 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	医学博士	竹腰	進	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士(医学)	浅野	浩一郎	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	医学博士	峯	徹哉	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士(医学)	向井	正哉	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士(理学)	佐藤	健人	医学部准教授	(医学研究科先端医科学専攻)