

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	山田 貴弘
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Intestinal overgrowth of <i>Candida albicans</i> exacerbates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice with dysbiosis (腸内 <i>Candida albicans</i> の増殖はマウスブレオマイシン肺線維症を悪化させる)			
論文審査担当者			
主 査	教授	武島 幸男	印
審査委員	教授	大毛 宏喜	
審査委員	准教授	大下 慎一郎	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>肺線維症は生命予後不良な呼吸器疾患のひとつであり、有効な治療法の開発が求められている。近年、宿主の微生物叢と様々な臓器の疾患との相互作用について多くのエビデンスが蓄積されており、微生物叢は難治性疾患に対する新たな治療ターゲットとして期待されている。しかしながら、肺線維症と腸内微生物叢、特に腸内真菌叢との関係については報告がない。本研究では、肺線維症を悪化させる因子である Th17 や M2 マクロファージとの関連が知られている <i>Candida albicans</i> (<i>C. albicans</i>) に注目して、腸内真菌叢の変化が肺線維症の病態に及ぼす影響について、マウスを用いて検討した。ヒトにおける腸内 <i>C. albicans</i> 増殖状態を模倣するために、腸内細菌叢を破壊する抗菌薬と <i>C. albicans</i> を自由飲水で経口投与させたマウスを作成した。一方対照群として、抗菌薬および内因性の <i>C. albicans</i> を除去するための抗真菌薬を経口投与させたマウスを作成した。それぞれのマウスにブレオマイシンを経気道投与して肺線維症を誘導し、day14 に sacrifice して比較を行った。</p> <p>抗菌薬と <i>C. albicans</i> を飲水ボトルに混ぜて経口投与することで腸内 <i>C. albicans</i> を増殖させたマウスは、<i>C. albicans</i> を投与していない対照群のマウスと比較して、ブレオマイシン投与による肺線維症が増強した。さらに、腸内 <i>C. albicans</i> 増殖マウスでは Th17 免疫反応が亢進しており、これらのマウスに IL-17A の中和抗体を腹腔内投与すると肺線維症が減弱したことから、腸内 <i>C. albicans</i> 増殖による肺線維症の悪化には IL-17A が寄与していると考えられた。この IL-17A 産生細胞はブレオマイシン投与前の肺や血液中では増加していなかった。しかし Th17 のマスターレギュレーターである RORγt (<i>Rorc</i>) に注目したところ、腸内 <i>C. albicans</i> 増殖マウスではブレオマイシン投与前から腸および肺において <i>Rorc</i> 発現が亢進したリンパ球が出現していることが示された。このことから、腸内で <i>C. albicans</i> が増殖すると <i>Rorc</i> 発現が亢進した Th17 への分化傾向を示すリンパ球が肺を含む他臓器に循環するようになり、ブレオマイシンの刺激が加わることでこれらのリンパ球が IL-17A を産生するようになると考えられた。さらに、IL-17A は内皮間葉転換を誘導することを <i>in vivo</i> および <i>in vitro</i> の実験で示した。</p> <p>本研究は、抗菌薬で腸内微生物叢が乱れた状態で腸内 <i>C. albicans</i> が増殖すると肺線維症が悪化することを示した初めての報告である。この現象は Th17 が肺に誘導され、それらの細胞が IL-17A を産生することによって引き起こされた。この反応は 2 つの段階によって制御されており、まず腸で <i>C. albicans</i> が増えると <i>Rorc</i> を発現した「Th17 への分化傾向を示すリンパ球」が遠隔臓器でもみられるようになり、次にブレオマイシンのような刺激が加わると局所でこれらの細胞が活性化して Th17 へと分化を遂げ IL-17A を産生する機序が考えられた。さらに IL-17A がこれまでに報告されている上皮間葉転換や線維芽細胞の活性化のみならず、内皮間葉転換を誘導して線維化を悪化させることを初めて明らかとした。本研究は、腸内真菌叢への介入が肺線維症の治療標的となりうるという新しい知見を示したことを示した点で重要であ</p>			

る。

よって審査委員会委員全員は、本論文が山田貴弘に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値のあるものと認めた。