

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	堤 昭 宏
論文審査担当者	主 査	内科学	福 永 興 彦	
	病理学	金 井 弥 栄	外科学	浅 村 尚 生
	内科学	福 田 恵 一		
学力確認担当者：			審査委員長：金井 弥栄	
			試問日：2022年 3月31日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Exposure to Cigarette Smoke Enhances the Stemness of Alveolar Type 2 Cells (喫煙刺激による肺胞2型上皮の幹細胞能の上昇に関する研究)				
<p>喫煙によって引き起こされた肺障害・肺胞破壊が修復不可能な肺気腫へと至るメカニズムは依然として明らかではない。本研究で2型肺胞上皮細胞 (Alveolar Type 2 Cell: AT2) が慢性喫煙曝露による幹細胞性 (ステムネス) の上昇をきたすことによって、自己複製能、分化能が上昇し、抗アポトーシス能を持つことが示され、概日リズムに関連した因子の変化がこれらの幹細胞性に関与している可能性が示唆された。</p> <p>審査では、肺気腫モデルマウスにおける幹細胞性の活性化はAT2の修復応答なのかと問われ、AT2としては修復応答を起こしているが、1型肺胞上皮細胞 (Alveolar Type 1 Cell: AT1) のアポトーシスや間葉系細胞の応答低下が肺胞破壊進行の一因となっていると思われると回答された。また、AT2の活性化の原因は喫煙自体にあるか、AT1からのシグナルが影響しているかと問われ、本研究のタバコ抽出液を用いた結果については純粋なAT2のみへの影響をみており、喫煙自体がAT2の幹細胞性の活性化を引き起こしていると回答された。また、AT2を活性化する遺伝子としては何が変化しているかと問われ、マイクロアレイの結果においては概日リズムが細胞増殖を上昇させる方向として矛盾しない変化であったと回答された。また、概日リズム以外に変動のあった遺伝子は何かと問われ、炎症性マーカーが変化しており、IL-6やCSFなどの上昇は増殖能を上昇させる変化として矛盾しないと回答された。また、AT2は幹細胞性を持っているコミュニティなのかと問われ、一般的には細胞障害後においてAT1を供給する幹細胞性を有していることが示されていると回答された。また、肺と概日リズムの関連ではどのようなことが言われているのかと問われ、概日リズムの乱れが肺腫瘍の発生を促進するという報告は複数されており、特に<i>Arntl</i>に関しては遺伝子破壊されることによって<i>c-Myc</i>などの発がん遺伝子を上昇させ、肺腫瘍の増大を示すことが示されていると回答された。また、3次元培養系においてニッチとしての線維芽細胞はコンセンサスが得られているのかと問われ、野生型マウスから採取した線維芽細胞を使用する方法、セルラインから採取したものでもコンセンサスが得られていると回答された。また、Colony Forming Assayが幹細胞性を示す根拠について問われ、コロニーの数は細胞の生存能力を示しており、コロニーの大きさは細胞自体の有する増殖能力を示していると回答された。</p> <p>以上、本研究は肺気腫形成時における間葉系細胞、AT1への影響と病態的意義など今後さらに検討すべき課題は残すものの、慢性喫煙曝露による肺気腫モデルマウスを用いたAT2の幹細胞性の変化および動態を明らかにした点で、有意義な研究であると評価された。</p>				