

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 富貴原 淳

論 文 題 目

A New Treatment Strategy for Pulmonary Fibrosis Targeting the Bone Morphogenetic Protein Pathway, and the Importance of Radiological Pattern for Selecting Candidates for Receiving a New Treatment for Pulmonary Fibrosis

(骨形成蛋白経路を標的とする肺線維症の新たな治療戦略、および肺線維症に対する新規治療を受ける対象者の選択における画像パターンの重要性)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木村 宏

委員

名古屋大学教授

豊國 伸哉

委員

アデレード大学 Senior Research Fellow

Tiffany Gill

委員

愛知医科大学教授

伊藤 理

委員

三重大学教授

小林 哲

指導教授

名古屋大学教授

石井 誠

論文審査の結果の要旨

肺線維症に関する 2 つの研究が報告された。①Type 2 bone morphogenetic protein receptor (BMPR2)の過剰発現による肺線維症の制御に関する報告：BMPR2 発現は線維化肺内、及び transforming growth factor (TGF)- β 刺激を受けた線維芽細胞内で低下し、BMPR2 を過剰発現させた線維芽細胞では TGF- β による p-Smad2/3 や fibronectin の産生が抑制された。動物実験でも BMPR2 過剰発現により肺線維症を抑制できる可能性が示された。②特発性肺線維症(IPF)診断における CT 分類の重要性に関する報告：慢性間質性肺炎では、胸部 CT が usual interstitial pneumonia (UIP) pattern の場合と比べて probable UIP pattern の場合は、病理診断を経て最終的に IPF と診断される患者の割合が少なく、予後が良好だった。画像が probable UIP pattern であれば病理を確認せずに IPF を診断可能、とする主張に疑義を呈する結果で、IPF を過剰診断しないため、必要に応じた病理所見の確認が重要と考えられた。

以上の研究に関し以下の点を議論した。

1. BMPR2 の過剰発現は肺の線維化抑制に有用な可能性があるが、本研究で用いられた アデノウイルスによる形質導入は、ウイルス自体による人体への毒性という問題の克服が必要である。より安全なウイルスベクターの使用や、ウイルスを用いない新規の遺伝子形質導入法の活用ができれば、臨床応用の可能性が高まると思われる。
2. IPF は気道上皮障害が病態の発端と考えられ、bleomycin の気管内投与は IPF の病態を反映したモデルとして最も広く用いられており、本研究に採用した。IPF とは異なり気道周囲性に病変が分布するため、bleomycin 皮下投与モデルの作成も試みたが、線維化誘導は成功しなかった。気道上皮障害は肺における鉄代謝の変化にも関与するため、本研究の知見と鉄代謝との関連なども今後の研究課題になり得る。
3. 本研究では、通常の線維芽細胞では BMP7 により pSmad2/3 や fibronectin の上昇と言った線維化促進性の反応が見られたが、BMPR2 を過剰発現した細胞では逆に抗線維化性の表現型を呈した。細胞表面における BMPR2 発現レベルの変化が、BMP7 の作用に影響を及ぼしている可能性があり、更なる検討が必要な課題である。
4. non-IPF に分類される疾患は、抗炎症治療によって予後が改善する可能性がある。従って IPF/non-IPF の鑑別は重要だが、現時点では十分な分別能を有する臨床マーカーは乏しい。臨床的に IPF が疑われても病理所見上は抗炎症治療への反応性が期待される所見が見られる症例は珍しくなく、non-IPF の要素が少しでも疑われれば、病理所見の確認は治療戦略を練る上で、現時点では重要な情報となり得る。

本研究は間質性肺炎の病態解明と新規治療法の開発、及び IPF の診断における現行の CT 画像分類の有用性や、正確な臨床診断の重要性について重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏 名	富貴原 淳
試験担当者	主査 木村 宏	副査 ₁ 豊国 伸哉	
	副査 ₂ Tiffany Gill	副査 ₃ 伊藤 理	
	副査 ₄ 小林 哲	指導教員 石井 誠	

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. アデノウイルスによるBMP2発現調整の臨床応用に向けた可能性と問題点
2. 肺線維症のモデルとして、ブレオマイシン気管内投与を選択した経緯
3. 実験条件によりBMP7が線維化促進・抑制の両方の作用を示した理由
4. 実臨床でIPFとnon-IPFを鑑別することの重要性と、肺生検の意義

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。