

氏名(生年月日)	エン 遠 藤 友 美 恵
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2524 号
学位授与の日付	平成 20 年 9 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Interleukin-9 and Interleukin-13 augment UTP-induced Cl ion transport via hCLCA1 expression in a human bronchial epithelial cell line (インターロイキン-9 並びに 13 による, ヒト気道上皮セルラインにおける hCLCA1 発現を介した, UTP 誘導性 Cl イオントランスポートの亢進)
主論文公表誌	Clinical and Experimental Allergy 第 37 巻 219-224 頁 2007 年
論文審査委員	(主査) 教授 永井 厚志 (副査) 教授 萩原 誠久, 新田 孝作

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

アレルギー性気道炎症では, 種々のサイトカインが産生, 放出され, 喘息患者気道では Th2 サイトカインの発現増強が確認されている. 最近, Th2 サイトカインによる気道粘液産生に Ca 依存性 Cl チャネル (CLCA1) の関与が指摘されており, 今回我々は Th2 サイトカインが, 気道上皮 Cl イオントランスポートに及ぼす影響とその作用機序を 16HBE 細胞を用いて検討した.

〔対象および方法〕

16HBE 細胞を Transwell のフィルター上に培養しコンフルエンスになった後, air-liquid interface 法に変更し Th2 サイトカイン (IL-4, 9, 13; 0.1~50ng/ml) 存在下に 48h 培養し, Ussing chamber 法によりアミロライドの存在下で Na イオンチャネルを抑制した後, UTP, ないし ISP で刺激し短絡電流 (Isc) を測定した. 同様に, Ca 依存性 Cl チャネル阻害剤である DIDS, NFA 添加後との比較検討を行った. また, 顕微鏡観察と CLCA1 抗体を用いた免疫染色を行った.

〔結果〕

UTP 刺激後の Isc は, Th2 サイトカイン未処理群に比較して有意に増加し, その効果は IL-13>IL-9>IL-4 の順であった. これらの反応は濃度依存性を認めたが, 最大反応はいずれも 10ng/ml であり高濃度では反応は抑制傾向が認められた (EC50: 0.3ng/ml). またこの増強効果は, DIDS, NFA の前処置にて Th2 サイトカインいずれの群においても抑制された. 一方, イソプロテレノール刺激による Isc は, Th2 サイトカインの増強効果は認められなかった. Th2 サイトカイン添加後の 16HBE 細胞では気道上皮細胞の増生効果が認められた. CLCA1 の免疫染色では Th2 サイトカイン未処理群では発現を認めなかったが, IL-13 処理群では発現が観察された.

〔考察〕

IL-13 は UTP による細胞内 Ca イオン輸送の亢進に影響されないため, これらのサイトカインによる効果は, 選択的に Ca 依存性 Cl チャネルを介したイオン輸送を反映しており, IL-13 処理された細胞において hCLCA1 蛋白の発現を認めたことから, 実証されたものと考えられる.

〔結論〕

上記の Th2 サイトカインは, CLCA1 の発現を誘導し気道上皮における Ca 依存性の Cl イオン輸送を亢進させ, 過分泌に関わっている.

論文審査の要旨

気管支喘息患者の気道では Th2 サイトカインの発現増強が確認されている。本研究では、Th2 サイトカインが気道上皮 Cl イオントランスポートに及ぼす影響と作用機序について、16HBE 細胞を用いて検討が行われた。その結果、UTP 刺激後の Isc は IL-13>IL-9 で増加し、DIDS や NFA の前処置にて抑制された。また、Th2 サイトカイン添加後に気道上皮細胞の増生が認められ CLCA1 の発現が確認された。以上より Th2 サイトカインは CLCA1 の発現を誘導し Ca 依存型 Cl イオン輸送を亢進させ過分泌をもたらすことが明らかとなり、治療面から本研究は学術的にも臨床的にも価値のあるものと評価できる。

18

氏名(生年月日)	内 藤 祐 次
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第 2525 号
学位授与の日付	平成 20 年 9 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	A novel method to reduce pericardial adhesion: A combination technique with hyaluronic acid biocompatible membrane (ヒアルロン酸を主成分とする生体適合性材料を用いた心膜癒着防止効果に関する検討)
主論文公表誌	The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 第 135 巻 第 4 号 850-856 頁 2008 年
論文審査委員	(主査) 教授 黒澤 博身 (副査) 教授 大貫 恭正, 石郷岡 純

論文内容の要旨

〔目的〕

再手術時の心臓周囲の癒着は、致命的な出血に伴う合併症の原因となり、現在までに種々の癒着防止法が研究開発、使用されてきたが有用な方法は確立されていないのが現状である。ヒアルロン酸(HA)を主成分とする生体適合性素材を用い、代用心膜の expanded-polytetrafluoroethylene (ePTFE) シート、および自己心膜に対する癒着防止効果を実験モデルで検討した。

〔対象および方法〕

生体適合性素材はセプラフィルム(HA シート)を使用した。対象動物はビーグル犬 24 頭で、心膜欠損部の閉鎖方法より、4 群(それぞれ n=6)に分類し、A 群(control)ePTFE のみ、B 群(HA-treated)HA シート+ePTFE、C 群(control)自己心膜のみ、D 群(HA-treated)HA シート+自己心膜とした。全身麻酔下に開胸し、心膜を 3×2cm の舟形に切除、癒着形成の誘導後、それぞれの群の閉鎖法に従い、心膜欠損孔を閉鎖し、術後 4、8、12 週にそれぞれ 2 頭犠牲死させた。癒着の程度を肉眼的に 5 段階評価し、癒着 score とした。組織を採取、固定後、hematoxylin-eosin, masson-trichrome 染色を行い、組織標本画像を NIH image program に取り込み、新生線維(neotissue fibrils)の面積を数値化し、癒着組織の組織学的な肥厚度とした。また、中皮細胞に対するモノクローナル抗体で免疫染色し、心膜表面細胞再生の程度を検討した。

〔結果〕

各群の癒着 score は、A 群 2.5±0.55、B 群 1.5±0.55、C 群 3.2±0.75、D 群 0.3±0.52 (A、B 群 : p<0.05、C、D