



Title	Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM)/CD5Lの慢性閉塞性肺疾患における役割に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	佐藤, 理子
Description	配架番号 : 2806
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15646号
Issue Date	2023-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90958
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SAT0_Michiko_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 佐 藤 理 子

	主査	教授	小 林 弘 一
審査担当者	副査	准教授	中 丸 裕 爾
	副査	准教授	前 田 恵 理

学 位 論 文 題 名

Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM)/CD5L の

慢性閉塞性肺疾患における役割に関する研究

(Studies on the role of Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM)/CD5L in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease)

Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM)/CD5L は様々な機能を持つタンパクである。申請者は慢性閉塞性肺疾患（COPD）において AIM が病態促進的に関与することを複数の実験モデルおよび臨床研究データの解析により示した。

審査にあたり、まず副査の前田恵理准教授から、同じ 2 群間の検定である Mann-Whitney の U 検定と Welch の t 検定を実験により使い分けた理由について質問があり、申請者は事前検定を行って適切な検定方法を採用したと回答した。これに関連して、Kramer-Tukey 検定を用いた実験も複数あるが、その採用理由についても含め論文に追記するようにコメントがあり、申請者は承知した旨を回答した。またコホート研究の予後解析について年齢で調整した多変量解析のデータを今回の発表に含めているが、学位論文に記載がないため追記するようにとコメントがあり、申請者は承知した旨を回答した。

副査の中丸裕爾准教授からは、基礎実験及び臨床研究の両方で AIM が COPD の病態に促進的に関与することを示す結果が得られており、特に臨床研究で明確な結果が得られた点を評価する旨コメントがあった。またエラスターゼ誘導性肺気腫モデルと喫煙曝露誘導性肺気腫モデルの 2 つの動物モデルの結果に差が生じている点につき学位論文に考察を追記すべきこと、さらに学位論文の考察部分で好酸球に関する段落の文章構成が難解なため分かりやすく修正すべきであるとコメントがあり、申請者は承知した旨を回答した。

次に主査の小林教授から、MLI（mean linear intercept）とは何かを説明するようコメントがあった。申請者は、MLI は平均肺胞間距離という肺気腫の程度を表す指標である、肺気腫が形成されると肺胞径が拡大するが、MLIが高いと肺気腫がより強く形成されたことを意味する

と回答した。次にエラスターゼ誘導性肺気腫モデルで肺組織の cleaved caspase-3 の免疫染色では差を認めなかったが、これは何を意味しているかと質問があり、申請者は細胞死のうちアポトーシスについては差を認めなかったため、他の細胞死タイプが関係している可能性があるかと回答した。これに続けて、その他の細胞死タイプとは何かと質問があり、申請者はネクロプトーシスや ETosis などが考えられると回答した。次に AIM は種々の細胞のアポトーシスを抑制するが、肺胞上皮細胞については報告があるかと質問があり、申請者はそれについては報告がなく、今後の検討課題であると回答した。次にマウス肺胞マクロファージに煙草抽出液とリコンビナント AIM を添加すると MMP(matrix metalloproteinase)-12 発現が誘導された点について、リコンビナント AIM 自体にエンドトキシンが含まれる可能性はあるかと質問があった。申請者は、リコンビナント AIM は共同研究者が作製し当教室に分与されたものを用いたが、その点については報告はなく、可能性は考えていないと回答した。最後に AIM が MMP-12 の発現を亢進させることに関して、MMP-12 の転写誘導因子につき現時点で仮説があるかと質問があった。申請者は、MMP-12 の転写促進因子として知られる $\text{TNF } \alpha$ の遺伝子発現がエラスターゼ誘導性肺気腫モデルにおいて AIM 欠損マウスで抑制される傾向にあったため、 $\text{TNF } \alpha$ 発現亢進が上記の機序の一部として考えられる、また GM-CSF など MMP-12 の転写促進因子として報告があるので候補として考えられるが検討には至っていない、と回答した。

この論文は AIM の COPD の病態形成への関与を示す研究として高く評価され、今後 AIM が COPD の新規治療標的となる可能性も期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程に終える研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。