



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Models for IVIVE Risk Assessment of Airway Chronic Inflammation Targeting Cigarette Smoking [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	森, 晶菜
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	乙第7226号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95709
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Akina_Mori_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨
Abstract of the dissertation

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：森 晶菜

Name：Mori Akina

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

Models for IVIVE Risk Assessment of Airway Chronic Inflammation
Targeting Cigarette Smoking

（喫煙を対象とした慢性炎症性呼吸器疾患の IVIVE 毒性評価モデル）

呼吸器が外部からの刺激に曝されると様々な防御機構が働く。急性期の反応は防御機構として機能するが、炎症が慢性的に続くと組織やその機能を障害し、慢性閉塞性肺疾患（COPD）や喘息などの重篤な疾患を引き起こす可能性がある。喫煙は COPD のリスク要因の一つとされているが、慢性的なヒト疾病のリスクを評価できる実験系は確立されていない。吸入物質の慢性毒性はこれまで動物試験によってそのリスクが評価されてきた。しかし、動物試験はヒト外挿性の課題に加え、倫理的な観点からも削減が求められている。近年、動物試験の代替として、*in vitro* データを計算モデルを用いて統合することで生体の反応を予測する *in vitro* to *in vivo* extrapolation（IVIVE）というアプローチが採用されている。喫煙を対象に IVIVE を適用した慢性呼吸器疾患のリスク評価を行うため、*in vitro* および *in silico* モデルを開発・改作した。AOP（Adverse outcome pathway）は有害事象（Adverse outcome; AO）を引き起こす様々な反応のうち、重要な機構を選び出し、その連関を明らかにしたものである。さらに、IVIVE の取り組みの一環として、AOP を基に計算モデルを作成し、定量的リスク評価を行う定量的 AOP（qAOP）が開発され始めている。しかし、慢性疾患に適用できる qAOP モデルは確立されていない。本研究では Bayesian network（BN）解析を使用して慢性疾患に対する qAOP の構想を検証した。急性期および慢性期の反応から構成される AOP を仮定し、各事象における仮想データを生成した。このデータを BN に組み込み、用量反応相関および各反応同士の相関を解析した。また、AO 推定への寄与が低い反応は排除して AOP を更新し、慢性疾患のリスクを予測するモデルを構築した。

呼吸器での慢性炎症には呼吸器組織の細胞だけでなく免疫細胞の応答も関与する。慢性炎症性呼吸器疾患の症状には呼吸機能の低下があり、これは気管支上皮の肥厚による気道狭窄が一因である。炎症による上皮の肥厚はこれまで免疫細胞が放出するインターロイキン（IL）-13 をはじめとしたサイトカインにより引き起こされ、その反応強度はサイトカイン量に依存すると考えられてきた。しかし、たばこ煙抽出物を曝露した気管支上皮細胞で、IL-13 の機能的受容体である IL-13 receptor（R） $\alpha 1$ の発現が上昇していることが分かった。さらに、たばこ煙中成分であるベンゾ（a）ピレンが IL-13R $\alpha 1$ の発現を上昇させ、この反応が芳香族炭化水素受容体（AhR）を介して起こることが示唆された。この経路の発見は気管支上皮細胞の肥厚に関する新

たな知見となり、IL-13 を添加することで免疫細胞と共培養せずに、免疫細胞の影響を含むモデルを提唱したと言える。

慢性炎症性呼吸器疾患では気管支の狭窄により呼吸機能の低下が引き起こされるが、従来の水平細胞培養ではこの状態を模倣することができない。Organ-on-a-Chip は特別な筐体上で細胞を培養することで、このような再現困難な生体内環境を体外で再現する培養方法である。そこで、気管支上皮の肥厚による気道狭窄を再現するため、Bronchus-on-a-Chip (BoC) を開発した。BoC 上では気道上皮細胞が管腔状に生育し、サイトカインの曝露により気道狭窄に寄与する杯細胞の過形成も確認された。また、BoC は高スループット性を持ち、IVIVE に必要とされるデータ取得にも対応できる。

慢性炎症の IVIVE リスク評価のためには、各組織での曝露量を測定する必要があるが、たばこ煙の呼吸器局所の沈着量を測定する手法は存在しない。そこで、空気中の粒子の呼吸器内での挙動を予測する Multiple-Path Particle Dosimetry (MPPD) モデルに喫煙特有のエアロゾル動態を加味した計算式を組み込む改変を行った。改変した MPPD モデルで予測した結果は一般的な空気力学に基づいて説明され、たばこエアロゾル沈着量も計算可能であった。この改変 MPPD モデルにより、*in vitro* 試験の曝露容量をヒトに外挿する際に重要となるたばこ煙の推定曝露量が計算可能となった。

開発したモデルはいずれも喫煙に関連する慢性炎症のメカニズムを踏まえた評価に使用されるものである。さらに、これらのモデルは喫煙を標的にしたリスク評価のみでなく、呼吸器炎症の研究、様々な慢性疾患のリスク評価にも応用可能である。また、qAOP モデルは仮想データに基づいており、*in vitro* で取得したデータを入力することができれば実際の A0 が予測可能となる。慢性疾患の A0 予測では、分子レベルの急性期応答と組織レベルの慢性期応答のデータを入力することでその予測精度が向上する。今回開発した呼吸器沈着モデル、模擬共培養モデル、BoC はそれぞれに IVIVE に向けたデータ取得に活用でき、さらに、たばこ煙の呼吸器内動態から免疫細胞の影響、気道狭窄を取り入れた慢性炎症性疾患のリスク評価 qAOP の樹立も期待される。