



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_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（獣医学）

氏名： 森 晶菜

審査委員	主査 教授	石塚 真由美
	副査 教授	今内 覚
	副査 教授	乙黒 兼一
	副査 准教授	中山 翔太

学位論文題名

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）

呼吸器は外部刺激に曝されると様々な防御機構が働き、急性期の反応は一時的な防御として機能するが、炎症が慢性化すると組織障害を引き起こし、COPD(Chronic Obstructive Pulmonary Disease：慢性閉塞性肺疾患)や喘息などの慢性炎症性疾患に発展する可能性がある。喫煙は COPD の主なリスク要因であるが、その慢性毒性をヒトで再現的に評価する実験系は確立されていない。これまで動物試験が用いられてきたが、ヒトへの外挿性や倫理的課題から、*in vitro* データと計算モデルを統合する IVIVE (*in vitro* to *in vivo* extrapolation) が注目されている。

本研究では喫煙による慢性呼吸器疾患のリスク評価を目的に、*in vitro*・*in silico* 両面からのモデル開発を行った。AOP (Adverse Outcome Pathway) に基づき、急性期から慢性期までの反応を含む構造を仮定し、各反応の仮想データを用いて Bayesian Network (BN) 解析を行った。得られた用量反応関係や反応間の関連性をもとに、影響の小さい反応を排除し、慢性疾患リスク評価に適した定量的 AOP (qAOP) を構築した。

慢性呼吸器疾患の一因である気道狭窄は、喫煙により誘導される気管支上皮の肥厚が関与している。これまでは免疫細胞由来の IL-13 などのサイトカインによって上皮の変化が生じるとされてきたが、たばこ煙に曝された気管支上皮細胞では IL-13 受容体 (IL-13R α 1) の発現が上昇し、この変化がベンゾ[a]ピレンを介し、AhR (芳香族炭化水素受容体) を経由して起こることが示唆された。これにより、IL-13 を添加することで免疫細胞と共培養せずともその影響を再現できる新たな *in vitro* モデルが提案された。

さらに、従来の培養系では困難だった気道狭窄を再現するため、Bronchus-on-a-Chip (BoC) を開発した。BoC では気管支上皮が管腔構造を形成し、

サイトカイン曝露により杯細胞の過形成も観察された。BoC は高スループット性があり、IVIVEに必要な多様なデータ取得に適している。

また、慢性炎症のリスク評価に不可欠な局所曝露量の推定には、たばこ煙のエアロゾル動態を反映させた改変版 Multiple-Path Particle Dosimetry (MPPD) モデルを用いた。この改変モデルにより、喫煙時の気管支内沈着量が精度高く予測され、得られた値をもとに *in vitro* 試験の結果をヒトに外挿するための根拠が提供された。

本研究で開発された qAOP、模擬共培養モデル、BoC、そして改変 MPPD モデルはいずれも、たばこ煙による慢性呼吸器炎症に基づくリスク評価を可能にするものであり、分子から組織レベルにわたるデータを統合することで予測精度の高い評価系の確立に寄与する。今後、これらのツールは慢性疾患における動物を用いない高精度なリスク評価手法として期待される。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 森晶菜 氏が博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。