

氏 名	伊 藤 直
授 与 し た 学 位	博 士
専 攻 分 野 の 名 称	医 学
学 位 授 与 番 号	博甲第 2992 号
学 位 授 与 の 日 付	平成 17 年 6 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件	医学研究科内科系内科学（二）専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学 位 論 文 題 目	Hepatocyte Growth Factor Attenuates Airway Hyperresponsiveness, Inflammation, and Remodeling (肝細胞増殖因子は気道過敏性、気道炎症および気道リモデリングを減弱する)
論 文 審 査 委 員	教授 白鳥康史 教授 小出典男 助教授 宮崎正博

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

肝細胞増殖因子(Hepatocyte Growth Factor)は種々の上皮細胞に対して増殖、形態形成誘導など多才な生物活性を有していることが知られている。今回我々は卵白アルブミンを用いてマウス喘息モデルおよび気道リモデリングモデルを作製し、喘息における気道炎症、気道過敏性および気道リモデリングに対するHGFの効果を検討した。その結果、HGF投与群では喘息モデルおよびリモデリングモデルのいずれにおいても気道過敏性は有意に抑制され、気管支肺胞洗浄液中の好酸球やリンパ球、IL-4、IL-5、IL-13などのTh2サイトカインおよびTGF- $\beta$ 、PDGF、NGFといった増殖因子の有意な抑制効果が認められ、さらに肺組織の検討より、TGF- $\beta$ の発現のみでなく、気道上皮杯細胞の過形成、上皮基底膜下コラーゲン線維の沈着および気管平滑筋の増殖など気道リモデリングと考えられる線維性変化も有意に抑制されることが確認された。一方、抗HGF抗体により気道過敏性の亢進および気管支肺胞洗浄液中炎症細胞の増加を認め、Th2サイトカインや増殖因子も対象群と比較し有意に増加した。以上より、HGFがアレルギー性の気道炎症、気道過敏性および気道リモデリングに重要な役割を果たしていることが示唆された。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

卵白アルブミンを用いて、マウス喘息モデルおよび気道リモデリングモデルを作製し、喘息における気道炎症、気道過敏性および気道リモデリングに対するHGFの効果を検討した。その結果、HGF投与群では喘息モデルおよびリモデリングモデルのいずれにおいても気道過敏性は有意に抑制され、気管支肺胞洗浄液中の好酸球やリンパ球、IL-4、IL-5、IL-13などもTh2サイトカインおよびTGF- $\beta$ 、PDGF、NGFといった増殖因子の有意な抑制効果が認められ、さらに肺組織の検討よりTGF- $\beta$ の発現のみでなく、気道上皮杯細胞の過形成、上皮基底膜下コラーゲン線維の沈着および気管平滑筋の増殖など気道リモデリングと考えられる線維性変化も有意に抑制された。抗HGF抗体により気道過敏性の亢進および気管支肺胞洗浄液中炎症細胞の増加を認め、Th2サイトカインや増殖因子も対象群と比較し有意に増加した。

上記よりHGFがアレルギー性の気道炎症、気道過敏性および気道リモデリングに重要な役割を果たした。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。