九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Effects of corticosteroid plus long-acting beta2-agonist on the expression of PD-L1 in double-stranded RNA-induced lung inflammation in mice

濵野, 紗朱

https://doi.org/10.15017/1866259

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：© The Author(s). 2017 Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License

（別紙様式２）

氏　　名	濵野　紗朱
論　文　名	Effects of corticosteroid plus long-acting beta$_2$-agonist on the expression of PD-L1 in double-stranded RNA-induced lung inflammation in mice
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　大賀　正一 副　査　　九州大学　　教授　　福井　宣規 副　査　　九州大学　　教授　　新納　宏昭

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

気道のウイルス感染は喘息および慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の原因となる。PD-L1はウイルスが宿主の免疫機構から逃れるための免疫チェックポイントとなる分子である。この免疫機構からの回避がウイルス感染の遷延と既存疾患の急性増悪に関与している可能性がある。In vitroの実験において、筆者らはウイルス由来の二本鎖RNAおよび合成二本鎖RNAであるpoly:ICによる刺激をうけた気道上皮細胞においてPD-L1が発現増強し、この発現増強はコルチコステロイドと長時間作用型β刺激薬（LABAs）の同時投与によって抑制されることを示した。この現象についての生物学的関連性をin vivoにおいて示すため、本研究ではマウス肺組織での二本鎖RNA起因性の炎症に対するPD-L1の発現と、コルチコステロイドとLABAsの効果について検証した。マウスにpoly:ICを気管内より投与し、肺組織の細胞におけるPD-L1の発現をフローサイトメトリにて評価した。炎症に関しては気管支肺胞洗浄液（BALF）を用いて評価を行った。薬剤はシクレソニド、インダカテロールを用い、それぞれ単独使用時、併用時について実験を行った。その結果、低容量のpoly:IC気管内投与後、PD-L1の発現は増強し、BALFにおいて好中球性炎症が惹起され、ケラチノサイト由来ケモカイン（KC）、マクロファージ炎症性蛋白質－1β（MIP-1β）とIL-6濃度の上昇を認めた。このPD-L1の発現増強、好中球性炎症およびKCの上昇はシクレソニドとインダカテロールの同時投与によって抑制された。しかし、それぞれの単独投与時には抑制されなかった。高容量のpoly:IC投与時のPD-L1発現増強については、シクレソニドとインダカテロールの同時投与により抑制が見られたものの、BALFの好中球性炎症およびKC、MIP-1βとIL-6濃度には効果を示さなかった。以上の結果より、シクレソニドとインダカテロールの同時投与によって二本鎖RNAに起因する肺組織におけるPD-L1の発現増強は抑制されるという結論が導かれた。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行い、適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。