

審査の結果の要旨

氏名 川上 真樹

本研究は気管支喘息の難治化・重症化のメカニズムを解明するため、原因抗原として最も多いダニ抗原により感作・発症させた喘息モデルマウスを用い、抗原の持つプロテアーゼ活性の影響およびアレルギー性気道炎症における抗原提示細胞とエフェクター細胞間のシグナル伝達の役割について解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. アジュバントを用いず、ダニ抗原を反復して経気道投与することにより抗原特異的 **IgE** 抗体の誘導、好酸球性気道炎症、**Th2** 系炎症性サイトカインの増加などの喘息所見、および抗原長期投与による気道炎症の遷延、気道過敏性の亢進、粘液産生細胞の増加、気道粘膜下線維化など気道リモデリングの所見を得ることができた。
2. ダニ抗原を酸処理しプロテアーゼ活性を不活性化処理を行った抗原を用いた検討では、無処理の抗原投与群に対し、炎症細胞浸潤の抑制、抗原特異的 **IgE** 抗体産生抑制など有意な気道炎症抑制が認められた。
3. 樹状細胞や T リンパ球の二次リンパ節へのホーミングに重要な役割をもつ **CCR7** をノックアウトしたモデルを用い、**CCR7** を介するシグナル伝達が喘息の気道炎症惹起に果たす役割を解析した。**CCR7** をノックアウトすることにより野生型に比べ、気道局所への炎症細胞浸潤増強、**IgE** 抗体産生亢進、**Th2** 系炎症サイトカイン産生の増加が認められ、**CCR7** が気道炎症の制御に重要であることが示された。

以上、本論文はダニ抗原の経気道的感作によって、従来の卵白アルブミンモデルの欠点を補い、ヒトの喘息に近い病態を示す喘息モデルを確立し、それを用いた検討からダニ抗原のプロテアーゼ活性が喘息発症に影響を与えること、アレルギー性気道炎症の制御・抑制に **CCR7** を介する抗原提示およびシグナル伝達が重要であることを明らかにした。本研究は文献的にも数少ないダニ抗原感作モデルの妥当性と有用性を示し、抗原の持つプロテアーゼ活性が喘息に影響を与える可能性を示した。また、喘息の気道炎症の制御に **CCR7** が重要であることを明かにした。今回の知見は喘息の気道炎症、気道リモデリングの機序の解明、および喘息の新たな治療法の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。