

〔課程-2〕

審査の結果の要旨

氏名 成本 治

本研究は、喘息において現時点で治療が困難な慢性気道炎症、気道リモデリングに焦点を当て、その原因の解析、治療を試みたものであり、下記の結果を得ている。

- 1 . SLURP-1(secreted mammalian lymphocyte antigen-6/urokinase-type plasminogen activator receptor-related protein-1)は α 7nAChR (alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor) のアロステリックリガンドであるが、ヒトの気道上皮細胞が SLURP-1 を発現することをはじめて確認した。
- 2 . SLURP-1 の発現は、ヒトの正常気道上皮細胞を使用した培養系において喘息の病態に中心的な役割を果たす IL-13 (interleukin-13) を添加することで著明に低下した。
- 3 . In vivo において、OVA(ovalbumin)によってアレルギー性の気道炎症を誘導した際に、線毛上皮細胞は粘液産生細胞に置換される。その際に SLURP-1 は粘液産生細胞にはほとんど発現がないことを確認し、喘息病態において SLURP-1 の発現が大きく低下することを確認した。
- 4 . SLURP-1 は α 7nAChR に結合し、抗炎症効果を調整しているため、SLURP-1 の発現低下が喘息における慢性気道炎症の原因のひとつとなっている可能性が示された。
- 5 . CNB001 はクルクミン誘導体であるが、ヒト正常気道上皮細胞を LPS(lipopolysaccharide)、Poly(I:C)(polyinosinic-polycytidylic acid)で刺激した際の炎症性サイトカインの放出をステロイドより強力に抑制することを確認した。
- 6 . CNB001 は in vivo においてエラスターゼ、Poly(I:C)により誘導した炎症を抑制することを確認した。
- 7 . EMT(epithelial-mesenchymal transition)は気道のリモデリングの原因のひとつと考えられているが、CNB001 は Smad3 のリン酸化の抑制を介して EMT を抑制することが示された。
- 8 . SERPINE1(serine peptidase inhibitor, clade E member 1)は気道リモデリングを

誘導することが知られているが、デキサメサゾンによって発現が増加する。CNB001 は、デキサメサゾンによって増加する SERPINE1 の発現を抑制することを確認した。

以上、本論文は喘息において気道に慢性炎症が持続する原因のひとつとして SLURP-1 の発現低下が関与する可能性を示した。また、ステロイドによる抑制が乏しい気道のリモデリング及び好中球性の炎症に関して CNB001 が有用である可能性を示した。喘息は現在想定 3 億人が罹患しており、今後も増加することが予測されている。従来の治療に抵抗性の難治性喘息の患者は多く、気道リモデリング、慢性の気道炎症を抑制する治療が強く必要とされている。本研究は気道炎症の改善、気道リモデリングの改善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。