

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 曾川能任

好中球は感染防御の第一線で働く極めて重要な細胞であるが、組織における好中球の過剰な蓄積は慢性炎症を引き起こし、慢性肺閉塞性疾患や重症喘息などの発病や病態悪化の一因になっていると考えられている。これらの好中球性炎症には効果的な治療薬がなく、治療効果の高い新規薬剤の開発が望まれている。本研究は好中球性炎症を治療するための薬剤の新たな開発戦略として、好中球走化性因子受容体のクロス脱感作誘導による好中球の組織浸潤抑制の可能性について研究を行ったものである。クロス脱感作とは、あらかじめある種の走化性因子で好中球を刺激しておく、それに続く他の走化性因子刺激に対する細胞応答が減弱する現象である。クロス脱感作誘導はこれまでに *in vitro* での報告しかなく、走化性因子受容体のクロス脱感作誘導による好中球の浸潤抑制が *in vivo* でも観察できるかどうかはこれまで不明であった。

緒言に続く第一章では、最近フォルミルペプチド受容体 2 (FPR2) のアゴニストであると論文報告された Compound 43 (Cpd43) のヒト FPR、マウス FPR、および好中球に対する作用を詳細に検討している。その結果、Cpd43 がヒト FPR2 のみならず、アゴニストにならないと言われていた FPR1 に対しても強いアゴニスト活性を持っていることを初めて明らかにするとともに、マウス FPR1、2 に対してもアゴニスト活性を持つことを明らかにした。また、Cpd43 がヒトやマウスの好中球に作用し、細胞へのカルシウム流入や遊走を誘導することを示した。これらの結果は Cpd43 が FPR を介して実際に好中球を活性化し得ることを示唆している。

続く第二章では、ヒト好中球に対して Cpd43 が走化性因子受容体のクロス脱感作を誘導し得ることを、細胞へのカルシウム流入、遊走反応、および受容体発現変動を評価することにより示している。Cpd43 で刺激した好中球では、それに続く各種走化性因子刺激に対して、カルシウム流入や遊走反応が減弱していた。また、細胞表面の各種走化性因子の発現も低下していた。これらの結果は Cpd43 がヒト好中球に走化性因子受容体のクロス脱感作を誘導したことを示している。さらに、受容体、チャネル、トランスポーターなど多種の分子に対する Cpd43 の作用を放射性リガンド結合阻害実験や酵素阻害実験を用いて調べることにより、Cpd43 が FPR に対してきわめて高い特異性を持つこと、および他の各種走化性因子受容体には直接結合しないことを示した。これらの結果は Cpd43 が FPR 以外の走化性因子受容体に直接作用せず、FPR を介して間接的に他の走化性因子受容体の機能を阻害したことを示しており、Cpd43 のクロス脱感作誘導能を裏付けるものと考えられた。

第三章では、Cpd43 のマウス好中球に対するクロス脱感作誘導能をヒト好中球と同様の方

法で示すとともに、マウスを用いた *in vivo* 試験によって Cpd43 の作用を検討している。Cpd43 を経口投与したマウスでは、リポ多糖を吸入曝露させた際の気道への好中球浸潤が抑制されていた。このとき Cpd43 を投与したマウスの血中の好中球では、走化性因子受容体の一つである CXCR2 の発現低下が見られた。これは *in vitro* で観察されたクロス脱感作誘導に起因すると考えられる現象の一つであり、Cpd43 がマウス生体内でもクロス脱感作を誘導したことを示唆している。また、細胞移入実験により、Cpd43 処理した好中球は生体内で組織浸潤しないことも見出され、Cpd43 が好中球へ直接作用して組織浸潤を抑制したことが強く示唆された。さらに、Cpd43 を投与したマウスでは Zymosan 投与による腹腔内への好中球浸潤が用量依存的に抑制されるなど、Cpd43 が様々な組織において炎症に起因した好中球浸潤を抑制できることが示された。

以上のように、本研究は FPR アゴニストによる好中球走化性因子受容体のクロス脱感作の誘導と好中球の組織浸潤抑制作用を、*in vitro*、*in vivo* の両実験系で初めて示したものである。本研究の成果は、クロス脱感作の誘導能をもつ物質が炎症抑制に有用である可能性を示すとともに、慢性閉塞性肺疾患や喘息のような好中球性炎症が関与する疾患の治療に対して新たな方法を提示するものであり、学術的・応用的に貢献するところが少なくない。よって、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。