

氏名	古賀 光
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 4811 号
学位授与の日付	平成 25 年 6 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Inhibition of neutrophil elastase attenuates airway hyperresponsiveness and inflammation in a mouse model of secondary allergen challenge: neutrophil elastase inhibition attenuates allergic airway responses (好中球エラスターゼの阻害はマウスモデルにおいてセカンダリーアレルギー性気道反応による気道過敏性と気道炎症：アレルギー性気道反応を抑制する)
--------	--

論文審査委員	教授 鶴殿 平一郎 教授 松川 昭博 准教授 岡野 光博
--------	------------------------------

学位論文内容の要旨

気管支喘息のうち約 25%はステロイド薬の効果が乏しく、重症化しやすい好中球性喘息であり、致命的な重積発作では気道に好中球浸潤が認められるとの報告があるが、その機序は明らかになっていない。今回我々はアレルギー性気道反応における好中球エラスターゼの役割を解明するため、臨床的な病態に近似したセカンダリーアレルギー性気道反応モデルを作成し研究をおこなった。その結果、好中球性エラスターゼ阻害薬は気道過敏性を有意に抑制し、BAL 中好酸球数と Th2 サイトカインさらに気道上皮杯細胞過形成を有意に抑制した。好中球エラスターゼのレセプターである PAR-2 は、喘息マウスの肺組織、肺門リンパ節の CD3⁺および CD4⁺T 細胞において発現の亢進を認めた。本研究により、好中球エラスターゼ阻害薬は抗原誘発好酸球性および好中球性気道炎症抑制効果を有することが明らかとなり、重症・難治性の気管支喘息の新たな治療戦略になり得る可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、喘息マウスモデルを用いてアレルギー性気道反応における好中球エラスターゼの役割を研究したものである。卵白アルブミン (OVA) で腹腔内感作及び吸入暴露を行い、その 6 週間後に再吸入暴露を行い、6 時間後の急性期と 48 時間後の後期に気管支肺胞洗浄液中の細胞成分及びサイトカインの検出、同時に肺組織の病理学的検討を行った。好中球エラスターゼ阻害剤シビレスタットは気道内抵抗を減少させ、リンパ球及び好酸球の浸潤を抑制し、IL-4,5,13,Eotaxin などの Th2 関連サイトカインの産生を抑制した。従って、抗原吸入暴露後初期に浸潤する好中球がエラスターゼを分泌し、これが Th2 リンパ球を活性化させると考えられ、好中球エラスターゼ阻害剤の重症化喘息への使用における理論的基盤を提供した。

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。