

論文審査の結果の要旨

氏名：小 山 大 輔

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ダニ抗原による気道感作成立過程の網羅的遺伝子解析

審査委員：（主 査） 教授 石 原 寿 光

（副 査） 教授 照 井 正 教授 増 田 英 樹

教授 亀 井 聡

気管支喘息は、アレルギー性気道炎症を背景に、気道過敏性亢進や気道狭窄を基盤病態として、発作性に喘鳴、咳などの症状を来す疾患である。遺伝的要因とハウスダストマイト（house dust mite: HDM）などの生活環境にあるアレルゲンによる 2 型ヘルパー T 細胞優位の免疫応答が、代表的な病態である。一方、近年、外来病原体に対する生体防御機構である自然免疫が、獲得免疫の形成にも重要な役割を果たしていることが明らかにされつつあり、特に Toll-like receptor (TLR) の関与が注目され、アレルギー性気道炎症における役割についても解析が進みつつある。気管支喘息に対する有効な治療戦略を確立するためには、その発症過程の早期の病態を詳細に理解する必要がある。そこで、小山大輔氏は HDM による感作成立過程の分子生物学的基盤を検討するために、HDM 感作暴露モデルマウスを作製し、マウス肺組織の網羅的遺伝子発現解析を行った。

まず、既報にしたがって HDM 感作暴露モデルマウスの作製実験を行った。マウスに HDM を 3 回暴露後、気道抵抗測定、気管支肺洗浄液および肺組織を採取しての組織学的解析等を行い、気道過敏性および気道炎症の誘導を確認した。次に、マウス肺組織より mRNA を採取し、DNA マイクロアレイを用い、網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、最も強く発現が増加する遺伝子として、myeloid differentiation-2 (MD-2) を見出した。MD-2 は、TLR4 と複合体を形成し、TRL4 を介する自然免疫応答に不可欠の分子である。そこで、マイクロアレイ解析のデータに戻り、TLR4 関連分子群の遺伝子発現を検討すると、そのほとんどで発現増強が認められ、TLR4 シグナル伝達経路が活性化されていることが明らかとなった。続いて、肺組織での MD-2 mRNA の定量的 RT-PCR 解析により、MD-2 mRNA が増加傾向にあることが確認され、また肺組織での免疫組織化学解析により、MD-2 タンパクが肺血管内皮細胞で発現増加していることが明らかとなった。さらに、血清中 MD-2 タンパク濃度が、有意に増加することを見出した。

以上の成績から、小山氏は、MD-2 の発現増強による TLR4 シグナル伝達経路の活性化がアレルギー性気道炎症の病態形成に重要な役割を担っている可能性がある」と結論し、さらに MD-2 タンパクが、気管支喘息の感作成立を評価する際のバイオマーカーになる可能性がある、と推論した。

これらの研究成果は、気管支喘息の感作成立過程における分子生物学的基盤に関する新たな知見であり、さらに、気管支喘息の感作成立を評価する際の新たなバイオマーカーの確立につながる重要な発見である。よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成 26 年 2 月 19 日