

論文審査の結果の要旨

氏名：新 谷 栄 崇

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：気道上皮バリア形成における Nrf2 の役割

審査委員：（主 査） 教授 早 川 智

（副 査） 教授 武 井 正 美 教授 照 井 正

教授 榎 島 誠

気管支喘息は、気道炎症、気道過敏性亢進、粘液の過剰産生、可逆性気道狭窄、気道リモデリングを主要な特徴とする疾患である。気道炎症には、好酸球、肥満細胞、CD4⁺T リンパ球、気道上皮細胞をはじめとする多くの細胞と種々のメディエーターが関与するが、特に IL-4、IL-5、IL-13などを産生する Th2 細胞が重要な役割を担っている。気管支喘息には獲得免疫によるアレルゲン特異的 IgE 抗体に加えて、Toll 様受容体 TLR を介した自然免疫が重要な役割を担っている。これには気道に存在する微生物やその分解産物が粘膜内に取り込まれることが必要である。

申請者 新谷 栄崇氏は本研究において、喘息患者では気道上皮の tight junction が機能障害をきたし、環境因子が容易に粘膜内に侵入するが、ステロイドがバリア機能を回復するという先行研究をもとに、培養気道上皮細胞を用いた *in vitro* の系で、複数のステロイド誘導性遺伝子を同定した。その結果をもとにパスウェイ解析を行ったところ、気道上皮の、バリア形成と増強には複数の遺伝子とシグナル伝達経路が関与するがその中でも Nuclear factor-like2 ((Nrf2) 経路が最も密接に関与しており、特にその下流にある遺伝子として AOX1 が重要であること。siRNA によるその抑制がバリア機能の低下をもたらすという事実を明らかにした。ステロイドの全身投与が免疫細胞抑制を介してアレルギーや自己免疫疾患に有効であるとする研究は多いが、必然的に感染増悪のリスクを伴う。気道上皮バリアの増強というステロイド局所療法における異なった機序による喘息治療の本質を明らかにし、さらに Nrf2, AOX-1 誘導による新たな治療戦略を示唆した点で本研究の独自性は極めて高い。以上の点から 非常に興味深い研究である。

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