

## 論文の内容の要旨

氏名：津 谷 恒 太

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ATP 誘導性気道上皮バリア形成促進に関与するプリン作動性受容体の同定

気管支喘息(以下、喘息)は「気道の慢性炎症を本態とし、臨床症状として変動性を持った気道狭窄(喘鳴・呼吸困難)や咳嗽で特徴付けられる疾患」と定義されている。炎症により気道上皮バリア機能が低下し、外界からの病原体の侵入を容易にし、病態の悪化を助長している。喘息患者の気道上皮バリア機能は脆弱化しており、喘息の病態増悪の危険因子と言われる環境因子に容易に曝露しやすくなってしまふ。それは細胞間隙間を埋めるように存在している細胞間接着構造であり、この構造には、隣接する細胞間の細胞膜を密着させる密着結合 Tight junction (TJ)、細胞形態を維持する接着結合 Adherens junction (AJ)、デスモソーム Desmosome などがある。喘息患者は環境要因によってこの TJ 構造が破綻しており、気道炎症をはじめ、気道のリモデリング等に繋がっていく。

この環境因子を誘因として、気道炎症部位から放出されるメディエーターによってさらに炎症が進行するというメカニズムもある。これらの伝達物質にはアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate; ATP) や HAGM-1, S100 等が報告されている。この中でも ATP は自然免疫に深く関与し、アレルギー性気道炎症への関連性が次々と報告されている。しかし、この ATP が気道上皮バリア機能にどのような経路で影響を及ぼしているかは未だ解明されていない。

今回、本研究では ATP がどのように気道上皮バリア機能に影響を及ぼしているか、そしてその経路はどの受容体を介して行われているのかを究明するため、気道上皮細胞株である 16HBE14o- (16HBE)を用いて、ATP 刺激によるバリア機能形成への影響およびその機序について検討した。

まず 16HBE を用いて ATP 刺激によるバリア機能への影響について検討した。バリア機能の評価には経上皮電気抵抗(Transepithelial Electrical Resistance; TER)および傍細胞透過率 (Apparent permeability coefficient;  $P_{app}$ , デキストラン透過率)で評価した。次に ATP 受容体である P2 受容体のうち、どの受容体が発現しているかを確認した。確認された P2 受容体のうちバリア機能への影響に関与している受容体を特定するため、P2 受容体選択的アゴニストおよび選択的アンタゴニストを用いてバリア機能への影響を検討した。

16HBE において、ATP は濃度依存的に TER を上昇させ、デキストラン透過性を低下させた。ATP は P2 受容体に結合するが、16HBE に発現している P2 受容体に関しては P2X4, P2Y1,2,4,6,11,12,13,14 受容体を確認された。これらの P2 受容体に対して選択的アゴニストを用いてバリア機能への影響を検討した結果、P2Y1,12,13 受容体がバリア機能形成を促進している可能性を示した。続いて選択的アンタゴニストを用いてこれらの受容体を阻害した状態で ATP 刺激を行うと、P2Y12,13 受容体がバリア機能形成に関与していることが示唆された。以上のことから ATP 刺激により気道上皮バリア機能形成は促進することが解明され、このバリア機能形成には ATP 受容体のなかでも P2Y12,13 が関与している可能性が示唆された。