

## 論文審査の結果の要旨

氏名：福 田 麻佐美

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：アンジオテンシン変換酵素 2 の喘息気道炎症に対する抑制作用についての検討

審査委員：（主 査） 教授 照 井 正

（副 査） 教授 大 島 猛 史 教授 森 岡 一 朗

教授 山 上 聡

全喘息患者の 5~10%が難治性喘息であり、その病態解明と新規治療薬の開発が求められている。喘息の病理組織学的所見として、好酸球浸潤と気道上皮剥離、粘膜過形成があり、慢性化すると基底膜の肥厚や平滑筋の肥大、線維化などが観察される。その病態には Th2 細胞を介した獲得免疫系とグループ 2 自然リンパ球（ILC2）を介した自然免疫系が関与している。獲得免疫系では、ダニなどのアレルゲンで刺激された気道上皮細胞から産生される CCL20 が抗原提示細胞に働き、その結果誘導される Th2 細胞から IL-4 や IL-5、IL-13 などのサイトカインが産生される。自然免疫系では、気道上皮細胞の障害や活性化によって産生される IL-33 と IL-25 が ILC2 を活性化し、IL-5 と IL-13 を放出する。近年、ハウスダスト抗原（HDM）誘導性マウス喘息モデルが注目されている。

本研究の目的は、このモデルを用いて網羅的遺伝子発現解析を行い、アレルギー性気道炎症を抑制する遺伝子を同定し、その遺伝子産物の活性化物質による気道炎症の抑制効果の有無を検証することである。

網羅的遺伝子解析の結果、HDM が繰り返し暴露される過程で段階的に発現が減弱する遺伝子の一つとして ACE2 を同定した。次に、ACE2 の活性化薬剤である diminazene aceturate (DIZE) の HDM 誘導性マウス喘息モデルにおけるアレルギー性気道炎症抑制効果を検証した。その結果、DIZE 投与によって好酸球などの細胞浸潤数が減少し、粘液産生細胞過形成および気道過敏性が抑制された。気管支肺胞洗浄液中の IL-5 と IL-13 が低下し、抑制性サイトカインである IL-10 が上昇した。肺組織では IL-33 と CCL20 産生が低下していた。

本研究の結果、DIZE が喘息の新規治療薬となる可能性が示唆された。

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る。

以 上

令和 2 年 2 月 19 日