

西本 裕樹 論文審査の要旨

論文題目 気道炎症および気道粘液の産生亢進に対するグリチルリチンの抑制作用と  
その分子薬理学的特性に関する研究

審査内容：慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息などの慢性炎症性気道疾患の治療においては、基礎となる炎症を鎮めると同時に、気道粘液の過剰産生を制御することが重要である。これらの疾患では一般的なステロイド系薬の奏効しない症例も多く、ステロイドとは異なる機序に基づいて作用する治療薬の開拓が求められている。本論文はこのような背景のもと、甘草の主成分である抗炎症性化合物グリチルリチン(GL)に着目し、その気道疾患治療薬としての有効性について多角的に検討を行ったものである。

第一に、マウス気管内へのリポ多糖の投与により誘発されるサイトカイン類の発現亢進、好中球の浸潤、粘液の主成分である糖タンパク質 MUC5AC の発現亢進、および気道上皮の杯細胞の増加が、いずれも GL およびデキサメタゾン(DEX)によって著明に抑制されることを明らかにした。第二に、マウス気管内へのインターロイキン-4 の投与により誘発される MUC5AC の発現亢進および杯細胞の過形成に対し、GL および DEX が著明な抑制効果を発揮することを明らかにした。第三に、気道上皮細胞株 NCI-H292 細胞を用いて MUC5AC の発現に対する GL の作用を解析したところ、GL が DEX と同様、種々の刺激によって誘導される MUC5AC の発現亢進を著明に抑制することが示された。また、GL および DEX は MUC5AC プロモーター活性を抑制するが、当プロモーターの活性化に関わる既知の転写因子群はこの抑制作用に関与しないことも示唆された。最後に、リポ多糖の気管内投与により誘発されるマウス気道炎症病態における種々の遺伝子発現に対する GL および DEX の作用について、マイクロアレイ法による網羅的解析を行った。その結果、GL と DEX により共通して発現が抑制される遺伝子群に、インターフェロン- $\gamma$  およびその関連遺伝子が多く含まれることを見出した。一方で、GL と DEX の間で遺伝子発現調節作用に一致しない点も認められた。

すなわち、GL が気道炎症および粘液産生亢進を抑制し、ステロイドと類似の作用を示す一方で、遺伝子発現調節作用に関してステロイドと異なるプロファイルを示すことが明らかとなり、本化合物がステロイド性抗炎症薬とは異なる作用特性を持つ呼吸器疾患治療薬となる可能性が提示された。申請者は自身の研究に関連する諸分野の知識を広く有しており、綿密な研究を遂行し、上記の新知見を得るに至った。




以上のことから、本申請論文は博士の学位授与に値するものと判断された。

審査委員 薬物活性学分野 教授 香月博志 

審査委員 遺伝子機能応用学分野 教授 甲斐広文 

審査委員 薬物治療学分野 教授 中川和子 

試験結果の要旨

報告番号	甲 第 号	氏 名	西本裕樹
試験担当者	<p>職 名 氏 名</p> <p>教授 香月博志 </p> <p>教授 甲斐広文 </p> <p>教授 中川和子 </p>		
<p>(成績)</p> <p style="text-align: center;"><u>合 格</u>    不 合 格</p>			
<p>(試験の結果の報告)</p> <p>試験担当者全員は、西本裕樹 に対し、学位論文の内容及びその関連する分野について、種々諮問を行った結果、上記成績のとおり判定した。</p>			