

小松 賢生 論文審査の要旨

論文題目 非莢膜保有型インフルエンザ菌による MUC5AC および炎症性 サイトカインの発現抑制因子をターゲットにした薬理的検討 - Dexamethasone と PDE4 阻害薬 rolipram の作用機構の解明 -

中耳炎や慢性閉塞性呼吸器疾患 (COPD) などの慢性炎症性疾患においては、非莢膜保有型インフルエンザ菌(nontypeable *Haemophilus influenzae*; NTHi) などの細菌感染に対する自然免疫の異常活性化が起こっており、粘液の構成成分である mucin および炎症性サイトカインの異常産生が引き起こされていることから、自然免疫に関連する正や負の調節機構を解明することは、免疫制御または炎症性疾患の治療方法および治療薬開発を考慮する上で極めて重要である。本研究は、NTHi 誘導性 mucin 発現および炎症性サイトカイン発現の抑制機構を明らかにすることを企図したものであり、以下の知見を得た。

1) Dexamethasone (DEX) が NTHi 誘導性の MUC5AC 発現を抑制することを明らかにした。メカニズム解明を行った結果、DEX は glucocorticoid receptor (GR) を介して MKP-1 を誘導し、その誘導された MKP-1 が MUC5AC 発現を正に調節している p38 を脱リン酸化し、結果として NTHi 誘導性 MUC5AC 発現を抑制することを明らかにした。

2) 選択的 phosphodiesterase 4 (PDE4) 阻害薬である rolipram が NTHi 誘導性の CYLD 発現を促進することを明らかにした。また、CYLD ノックアウト細胞およびマウスでは rolipram による NTHi 誘導性の炎症反応の抑制効果が認められなかったことから、rolipram の抗炎症作用は CYLD の発現促進を介することを明らかにした。一方、NTHi は PDE4 のサブタイプである PDE4B を特異的に誘導し、その誘導された PDE4B は JNK 依存的に CYLD 発現を負に調節することを明らかにした。

以上、本研究は、NTHi 感染症に対する DEX 療法の新たな可能性を見いだしただけでなく、PDE4B による炎症促進機構の分子メカニズムを初めて明らかにしたという点からも、博士の学位論文として十分値するものと判定した。

審査委員	遺伝子機能応用学分野	教授	甲斐 広文
審査委員	薬学生化学分野	教授	杉本 幸彦
審査委員	薬物活性学分野	准教授	磯濱 洋一郎

