

論文題目 嚢胞性線維症の気道上皮における感染誘導性 IL-8 産生制御機構の解明

審査内容

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis ; CF) は、クロライドチャネルである CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) の変異により生じる難治性の遺伝性疾患であり、気道における持続的な細菌感染 (緑膿菌, ブドウ球菌など) および粘液貯留や炎症に伴う気道壁の肥厚化は、呼吸不全を惹起し、患者は約 40 歳で死に至ることが知られている。本研究は、CF 肺疾患治療薬開発のために、CF 肺組織における IL-8 産生制御機構を解明することを最終目的とし、特に、各種免疫反応において重要な役割を果たす比較的新しいサイトカインである IL-17A に着目し、気道感染菌の主要膜構成成分である peptidoglycan または lipopolysaccharide による CF 気道刺激時の IL-8 発現誘導における IL-17A の役割について、種々の検討を実施している。その結果、以下のような有用な知見を得ている。

1. CF 患者で最も多く認められている変異である $\Delta F508$ -CFTR (508 番目のフェニルアラニンが欠損) をノックインした CF マウスおよびその同腹子正常マウスを用いて、CF 肺組織における細菌感染誘導性の IL-8 産生に関わる IL-17A の関与についての検討を行ない、特に CF 肺組織における細菌感染刺激は、KC の発現を顕著に誘導し、好中球の気道への浸潤を促進するが、その際、IL-17A や Th17 関連因子が何らかの役割を担うことが示唆された。

2. CF 患者の気道における細菌感染誘導性の IL-8 産生における IL-17A の役割について詳細な解析を行ない、IL-17A は、おそらく p38 MAPK の活性化を増強することで、CF 患者の気道における細菌感染誘導性の IL-8 産生を増大させることが明らかになった。

以上、本研究は、IL-17A が CF 気道上皮細胞において、細菌感染刺激を増強し顕著に IL-8 産生誘導を促進することをはじめて明らかにし、CF 肺病態の形成において IL-17A が重要な役割を担うことを提起するものであり、本論文は、博士の学位論文として充分値するものと判定した。

審査委員 遺伝子機能応用学 教授 甲斐 広文



審査委員 製剤設計学 教授 有馬 英俊



審査委員 薬学生化学 教授 杉本 幸彦

