

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 細木 敬祐

本研究では、Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) を用いて、気管支喘息の病態モデルで、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤の効果を明らかにすることを目的とし、下記の結果を得ている。

1. マウスに対し、卵白アルブミン (OVA) + Alum で感作後、OVA を吸入させることで、抗原特異的なアレルギー性気道炎症モデルを作製し、SAHA の効果を検証した。
2. SAHA の投与により、OVA 特異的 IgE、好酸球性気道炎症、および気道上皮の杯細胞化生が抑制された。一連の結果に基づくと、SAHA の作用機序は Th2 細胞の抑制にあると推定された。
3. SAHA を投与した群の肺では *Foxp3* 遺伝子の発現誘導が促進されず、制御性 T 細胞による Th2 細胞の抑制機序は示されなかった。また、同群の肺組織標本では粘液産生細胞の減少が確認されたにも関わらず、BALF 上清中の IL-13 には有意な抑制が認められなかった。
4. IL-6 は、Th2 細胞への分化を促進し、かつ気道疾患の粘液過分泌を引き起こしうる増悪因子である。SAHA を投与した群で BALF 中の IL-6 が減少した結果より、同サイトカインの抑制が病態の改善に寄与したと推定された。
5. ヒトにおける気道リモデリングの形成過程では、TGF- β による上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition : EMT) が関与する。ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞である A549 を、TGF- β_1 と TNF- α で共刺激することで EMT を出現させ、SAHA の追加投与による遺伝子発現の変化を分析した。
6. TGF- β による *E-CADHERIN* の遺伝子発現の抑制が SAHA の投与によって回復し、間葉系マーカーである *VIMENTIN* の発現誘導が抑制された。
7. 正常ヒト気管支上皮 (NHBE) をコナヒョウダニ虫体由来粗抗原 (Df-b) で刺激し、自然免疫系の病態を検証するモデルとした。細胞生存率と、培地中へ放出された乳酸脱水素酵素 (LDH) の活性を評価後、その結果に基づく濃度の SAHA と Df-b で NHBE を刺激し、培養上清中のタンパク質を定量分析した。
8. 細胞生存に影響を与えない濃度の SAHA は、気道上皮細胞の産生する IL-6 および FIBRONECTIN を抑制することが見出された。

以上本論文は、HDAC 阻害剤である SAHA が、ナイーブ T 細胞の Th2 細胞への分化、気道リモデリングの原因となる EMT、気道上皮の Toll-like receptor (TLR) シグナルを介した免疫応答を、いずれも抑制することを明らかにした。喘息において、重症難治化する要因となる気道リモデリングに対し、新たな治療法の開発が期待されている。SAHA はすでに血液腫瘍領域で使用され、ヒトへの一定の安全性が証明された薬剤であるため、本研究は重要な貢献をもたらし、学位授与に値するものと考えられる。