

氏名	早 稲 田 公 一
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 4411 号
学位授与の日付	平成 23 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Blocking the Leukotriene B4 Receptor 1 Inhibits Late Phase Airway Responses in Established Disease (ロイコトリエンB4受容体1を阻害することにより既発症喘息の遅発型気道反応が抑制される)
--------	--

論文審査委員	教授 鶴殿 平一郎 教授 三好 新一郎 准教授 青山 裕美
--------	-------------------------------

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

LTB4 およびその受容体である BLT1 が気管支喘息の発症に重要な役割を担っていることを我々は報告してきたが、既発症喘息におけるその働きについては明らかでない。抗原特異的な即時型・遅延型気道反応および気道過敏性、気道炎症における LTB4-BLT1 の作用を、既に気管支喘息を発症しているマウスモデルを用いて検討した。抗原の感作、吸入曝露を行いアレルギー性気道炎症を惹起させ、その 6 週間後に最終抗原曝露を行った。最終抗原曝露前に BLT1 阻害剤である CP105.696 を投与した群では、抗原曝露後の即時型気道反応は不変であったが、遅延型気道反応および気道過敏性の亢進が抑制され、BALF 中の好中球数も減少した。最終曝露 48 時間後では気道過敏性および気道の好酸球性炎症が抑制された。既発症喘息においても、LTB4-BLT1 経路を制御することが有用な治療となり得る可能性が示唆された。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、マウスの既発症喘息モデルにおける遅発型気道反応がロイコトリエン B4 (LTB4) の受容体 1 (BLT1) の阻害剤である CP105, 696 により有為に抑制されることを明らかにしたものである。BLT1 阻害剤投与は抗原曝露後 1 時間以内に起こる即時型気道反応には全く影響を与えないが、6 ないし 48 時間後の遅発型気道反応、即ち気道抵抗の上昇、BAL 中又は肺組織中のサイトカイン IL-13、4、5、KC、MIP-2 の上昇を抑制した。さらに肺組織への炎症性細胞浸潤のうちマクロファージ、リンパ球の浸潤には特に影響を与えないが、好中球、好酸球の浸潤を抑制する。LTB4-BLT1 経路が抗原感作時におけるエヘクター T 細胞の気道炎症部位への遊走、集積それに続く気道過敏性の亢進に大切な役割を果たしていることが明らかにされているが、既発症喘息モデルにおける同経路の関与は本研究により初めて明らかにされた。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。