

氏名	村上育郎
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5257号
学位授与の日付	平成27年12月31日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科社会環境生命科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Rebamipide suppresses mite-induced asthmatic responses in NC/Nga mice (レバミピドはNC/Ngaマウスにおけるダニ誘発喘息様反応を抑制する)
--------	--

論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 岩月 啓氏 准教授 金廣 有彦
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

アレルギー喘息は、持続的アレルギー曝露により引き起こされ、慢性的な気道炎症と気道過敏性を特徴とする疾患である。レバミピドは胃潰瘍・胃炎等の治療薬であり、マウス喘息モデル（卵白アルブミン/トリプシン）において喘息様症状を改善することが報告されているがそのメカニズムについては不明なままである。本研究では、レバミピドがNC/Ngaマウスにおいて、ダニ誘発喘息様反応を改善するかどうか、および分子メカニズムを解明することを目的とした。マウス喘息モデルは、ダニ抽出物（50 µg/25 µl）を6日間（0-4, 11日目）点鼻投与することにより作製した。レバミピド（500 µg/25 µl）は、麻酔下で連続14日間（0-13日目）気道内投与した。レバミピド投与が好酸球浸潤、酸化ストレスやIL-33産生の抑制を介してダニ誘発喘息症状を改善することを解明した。

論文審査結果の要旨

レバミピドは粘膜保護、胃潰瘍・胃炎治療に広く用いられている薬剤であり、増殖因子の発現上昇、プロスタグランディンの産生増加、酵素ラジカルの産生阻害、ヒドロキシラジカルの除去、炎症性サイトカインやケモカインの産生抑制作用がある。本研究では、これらの生物作用に着目し、喘息抑制効果についてモデル動物を用いて検討した。喘息モデルはNC/Ngaマウスをダニ抽出物で感作・暴露することにより作製した。本モデルを用いて、レバミピド投与により、1) 気道過敏性は減少し、2) 気道周囲の炎症細胞浸潤は軽減し、3) BALF中の浸潤白血球（好酸球、好中球、マクロファージ、リンパ球）は減少することを見いだした。この時、肺組織での好酸球誘導因子エオタキシン産生は抑制され、同様にIL-33およびTh2サイトカイン（IL-4/5/13）は減少すること示した。また、M2マクロファージが減少することも明らかにした。本研究により、レバミピドは好酸球浸潤、酸化ストレスやIL-33産生抑制を介してダニ誘発喘息症状を改善することを示し、臨床応用への可能性を示した点で価値ある業績であると認める。

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。