

氏名	森近 大介
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 6012 号
学位授与の日付	令和元年6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	A retinoid X receptor partial agonist attenuates pulmonary emphysema and airway inflammation (レチノイドX受容体部分作動薬は肺気腫と気道炎症を抑制する)
論文審査委員	教授 西堀正洋 教授 松川昭博 准教授 北村佳久

### 学位論文内容の要旨

レチノイドX受容体(RXR)は核内受容体スーパーファミリーに属している。核内受容体は肺気腫の発病に関与しているが、RXRの役割についてはまだ十分解明されていない。我々は新規RXR部分作動薬 Net-4IB の肺気腫に対する治療効果について、RXR完全作動薬 Bexarotene と比較することで検討した。BALB/cマウスにタバコ煙抽出液を腹腔内投与、または、豚膵由来エラストラーゼ(PPE)を経気管内投与することにより肺気腫モデルを作製し、RXR作動薬を経口投与した。Net-4IBとBexaroteneはともに肺気腫発症抑制効果を認めた。Net-4IB はPPEに誘導される好中球性気道炎症、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡、抗酸化活性の低下、血管内皮成長因子の発現を有意に抑制し、かつ、Bexaroteneで誘導された有害事象は認められなかった。これらの結果より、RXRは肺気腫進行と気道炎症の発症に重要な役割を担っており、新規RXR部分作動薬であるNet-4IBは肺気腫の新規治療薬となり得る可能性が示唆された。

### 論文審査結果の要旨

慢性閉塞性肺障害(COPD)や肺気腫は、慢性炎症を伴う気道・肺組織のリモデリングと理解されているが、良い治療薬が存在しない。本研究は、肺気腫の治療薬として新規に合成されたレチノイドX受容体(RXR)の部分作動薬である Net-4IB が、タバコ煙抽出物のマウス腹腔内投与あるいはブタ膵エラストラーゼの気管内投与で作製した肺気腫モデルに対し、治療効果を有するかどうかを検討した研究である。

また RXR の部分作動薬である Net-4IB と完全作動薬である Bexarotene の効果ならびに副作用が比較検討された。その結果、Net-4IB の食餌からの経口投与は、好中球性気道炎症、好中球走化性因子の産生ならびに VEGF 発見を抑制し、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡を改善した。同時に、組織学的気腫性変化と静肺コンプライアンスの上昇を制御した。一方、Bexarotene との比較では、Bexarotene 投与で観察された肝腫大、高 TG 血症、血清 ALP とアミラーゼ上昇の副作用は全く認められなかった。

本研究は、RXR 部分作動薬 Net-4IB の肺気腫治療薬としての可能性を示す価値ある業績と認める。

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。