

氏名	高橋 紀子
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 4504 号
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 23 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 Direct inhibition of arginase attenuated airway allergic reactions and inflammation in a *Dermatophagoides farinae*-induced NC/Nga mouse model
(アルギナーゼの直接阻害はコナヒョウヒダニ誘発NC/Nga マウスモデルの気道アレルギー反応および炎症を軽減した)

論文審査委員 教授 松川 昭博 教授 木浦 勝行 准教授 岡野 光博

学位論文内容の要旨

アルギナーゼは一酸化窒素合成酵素(NOS)の基質であるアルギニンを枯渇させ、気管支拡張作用を持つNOの産生を減少させることから、実験的喘息の研究においてアルギナーゼIの発現が注目されてきた。我々はNC/Ngaマウスにダニ抽出物を点鼻投与して作成した喘息モデルに、アルギナーゼ阻害剤である *N*^ω-hydroxy-nor-L-arginine (nor-NOHA) を投与することによって、喘息の発症におけるアルギナーゼの関与を調べた。nor-NOHA を投与すると、気道過敏性や気管支肺胞洗浄液中の好酸球数、肺の炎症細胞や杯細胞の増加が抑制された。肺組織ホモジネートのアルギナーゼ活性だけでなく、アルギナーゼ発現量の増加も抑制された。アルギナーゼIやT helper 2 サイトカイン等の他、NOS2でもmRNAの発現が抑制された。以上の結果から、nor-NOHAの抗炎症作用機序は不明であるが、気道にnor-NOHAを直接投与することによる喘息治療の可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究では、NC/Ngaマウスにダニ抽出物を点鼻投与して作成した喘息モデルにアルギナーゼ阻害剤 *N*-hydroxy-nor-L-arginine (nor-NOHA) を投与することで、喘息発症におけるアルギナーゼの関与を調べた。Nor-NOHA投与により気道過敏性や気管支肺胞洗浄液中の好酸球数、杯細胞の増加は抑制された。肺組織抽出液中のアルギナーゼ活性およびアルギナーゼ発現量の増加は抑制され、アルギナーゼIやII、Th2 サイトカイン (IL-4、IL-5、IL-13)、好酸球遊走因子 (CCL11/Eotaxin)、NOS2発現も抑制された。一方、nor-NOHA投与により、NOx濃度上昇を認め、NOSのアルギニン供給は回復したと考えられた。nor-NOHAの抗炎症作用の正確なメカニズム解明は明らかにされていないが、アルギナーゼ阻害剤が喘息治療薬として有効である可能性を示した点で評価できる。

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。