

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	持 丸 貴 生
論文審査担当者	主 査	内科学	別 役 智 子 (代行)	久保田 義頭
微生物学・免疫学	本 田 賢 也	微生物学・免疫学	小 安 重 夫	
外科学	浅 村 尚 生			
学力確認担当者 :			審査委員長 : 本 田 賢 也	
			試問日 : 平成 3 0 年 1 月 3 1 日	
( 論 文 審 査 の 要 旨 )				
論文題名 : 12-OH-17,18-Epoxyeicosatetraenoic acid alleviates eosinophilic airway inflammation in murine lungs (12-OH-17,18-EpETEはマウス肺における好酸球性気道炎症を抑制する)				
<p>本研究では、オメガ3脂肪酸の一種であるエイコサペンタエン酸 (EPA) の喘息動物モデルでの効果ならびに代謝経路の検討を行なった。喘息動物モデルでは、EPA投与により気道炎症が改善し、肺内で12-OH-17,18-epoxy eicosatetraenoic acid (12-OH-17,18-EpETE) が多く産生されることを確認した。12-OH-17,18-EpETE投与により、喘息動物モデルでの気道炎症の改善、肺内でのC-C motif chemokine 11 (CCL11) 産生低下を認めた。ヒト気道上皮細胞株からのCCL11産生抑制効果も認めることから、12-OH-17,18-EpETEは気道上皮からのCCL11産生抑制を介して抗炎症作用を示すことが示唆された。</p> <p>審査では、EPAと比較して12-OH-17,18-EpETEの効果が限定的であることを問われた。12-OH-17,18-EpETE以外の新規抗炎症性脂質メディエーターが存在する可能性があるかと回答された。次にEPAではなくその代謝産物に注目する意義について問われた。マウス実験で用いられたEPA投与量は、実際の臨床で用いられるオメガ3脂肪酸製剤の保険容量の10倍以上であり、より低容量で抗炎症をもたらすメディエーターの同定には意義がある、と回答された。続いて、使用された動物モデルにおいて好酸球以外の細胞の関与について問われた。好酸球以外にはTh2サイトカイン産生細胞が関与するが、その中でもGroup 2 innate lymphoid cell (ILC2) ではなくTh2リンパ球の関与が報告されている、と回答された。また12-OH-17,18-EpETEの代謝酵素、受容体について、生体内での主要な標的細胞が気道上皮細胞であることが確認されているかについて問われた。12-OH-17,18-EpETEの代謝酵素はCytochrome P450であり、受容体は同定されていないこと、また標的細胞が気道上皮細胞であることの確認はできていないと回答された。12-OH-17,18-EpETEの効果は好酸球性気道炎症の改善以外に認められるかについて問われた。気管支肺胞洗浄液中の好酸球数の改善は認められるが、気道過敏性の改善などの他の喘息の指標については改善が認められなかった、と回答された。17,18-EpETEを投与された場合では、肺内で12-OH-17,18-EpETEが検出されず、17,18-DiHETEが検出されているが、EPA投与では何故12-OH-17,18-EpETEが検出されたかについて問われた。12位の水酸化が先に誘導され、その後にエポキシ環構造が合成される代謝経路が関与する可能性がある、と回答された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題は残しているものの、アレルギー疾患に対する新規抗炎症性脂質メディエーターを同定した点において、有意義な研究であると評価された。</p>				