

## 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	持 丸 貴 生
主 論 文 題 名				
<p>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>				
(内容の要旨)				
<p>難治性気管支喘息は、吸入ステロイドを中心とした既存の治療薬に抵抗性の病態であり、患者数としては喘息患者全体の5-10%程度だが、繰り返す救急外来受診や入院により気管支喘息に関わる医療費の50%以上を占めるとされる (Hector G et al, <i>N Engl J Med</i>, 2014)。既存の治療薬と異なる新たな喘息治療薬の開発が望まれる。</p> <p>体内で合成することができない必須脂肪酸には、魚油に多く含まれるエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid : EPA) やドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid : DHA) などのオメガ3脂肪酸やアラキドン酸などのオメガ6脂肪酸が存在する。オメガ3脂肪酸の気管支喘息に対する有用性を報告した疫学研究は多数あり (Li J et al. <i>Am J Clin Nutr</i>, 2012)、またオメガ3脂肪酸代謝物には、強い抗炎症性作用を示す脂質メディエーターが同定され、炎症性疾患でその有用性が報告されている (Serhan CN, <i>Nature</i>, 2014) が、気管支喘息に対する詳細な作用メカニズムは明らかになっていない。そこで本研究ではEPAの喘息病態への作用機序を明らかにするため、喘息モデルマウスへEPA投与し、その肺内でのEPA代謝プロファイルを明らかにし、新規抗炎症性脂質メディエーターを同定することを目的とした。</p> <p>卵白アルブミン喘息モデルマウスを作成しEPAを投与したところ、好酸球性気道炎症の抑制効果を認めた。次に高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析システム (LC-MS/MS) を用いてEPA投与後の喘息モデルマウス肺内における脂質メディエーターの一斉定量解析を行った。解析結果からEPA投与後に肺内で有意な増加を認めた代謝産物12-OH-17,18-EpETEに着目した。同化合物を同様に喘息モデルマウスに投与したところ好酸球性気道炎症の改善を認め、さらに肺組織中において好酸球遊走因子のひとつであるCCL11発現抑制を確認した。そこでCCL11の主要産生細胞である気道上皮細胞に着目し、IL-4で刺激した気道上皮細胞株を用いてCCL11産生に対する12-OH-17,18-EpETEの効果を検証したところ濃度依存的にその産生を抑制することが明らかとなった。</p>				