

氏名	一寸木 学
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博乙第4112号
学位授与の日付	平成18年 3月24日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	気道上皮細胞株 NCI-H292 での粘液産生に及ぼす Human Airway Trypsin-like protease の作用に関する研究
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 川崎 博己 教授 合田 榮一

#### 学位論文内容の要旨

慢性気管支炎及び気管支喘息患者の気道で認められる気道粘液の過剰な産生・分泌（気道過分泌）を制御することは重要である。Human airway trypsin-like protease (HAT) が、これら気道疾患患者の喀痰中より発見された背景から、HATが粘液過分泌へ関与すると想定し、気道上皮細胞株NCI-H292を用いて粘液産生に対する作用を検討した。HATは、これら気道疾患患者の喀痰中に存在する濃度で、粘液過分泌に関与するムチン遺伝子であるMUC2及びMUC5ACの発現を亢進させ、また粘液の産生も誘導した。さらに、HATによるMUC5AC発現の機序を検討した結果、1) HATによるMUC5AC発現が、epidermal growth factor receptor (EGFR)及びそのリガンドであるamphiregulin (AR) を介して制御されること、2) HATがprotease-activated receptor-2 (PAR-2) を介するERK経路により、転写レベルでAR前駆体の産生を促進させること、3) HATがPAR-2非依存的なTNF  $\alpha$ -converting enzyme (TACE) の活性化を介してAR成熟体を細胞外へ遊離させEGFRを活性化させること、が明らかとなった。これらの知見より、HATがPAR-2依存的、及び非依存的な機序による二重の制御機構によりARを遊離させ、EGFRの活性化を介してMUC5AC遺伝子の発現を亢進させることが判明した。また、HATは好中球遊走因子であり代表的な炎症性サイトカインであるIL-8の遊離を惹起したが、この作用もAR-EGFR経路によって制御されていることが明らかとなった。以上の結果から、HATがAR-EGFR経路の活性化を介して、粘液産生のみならず気道炎症にも関与することが明らかとなり、HATあるいはAR-EGFR経路の阻害が、慢性炎症性気道疾患における気道過分泌及び気道炎症の治療に有用である可能性が示された。

## 論文審査結果の要旨

Human Airway Trypsin-like protease (HAT) は、慢性炎症性気道疾患患者の喀痰中から発見されたプロテアーゼである。従って、HAT が気道における粘液過分泌に関与する可能性が想定されたので、HAT の粘液過分泌に関与するムチン遺伝子である MUC2 及び MUC5A の発現を亢進させた。また、HAT は MUC5A 蛋白の産生を増加させ、さらに AB-PA 染色陽性の粘液の産生も誘導した。HAT によるこれらの作用は、慢性気管支炎もしくは慢性気管支喘息の患者の喀痰中に存在する濃度で発現し、またプロテアーゼ活性に依存していることを見出した。これらの成績から HAT は慢性気管支炎もしくは慢性気管支喘息の気道において MUC2 及び MUC5A 発現の亢進を介して粘液産生を増加させ、気道過分泌に関与していることが判明した。従って、HAT 活性を抑制する薬物が、慢性気管支炎及び気管支喘息における気道過分泌の治療薬として有用である可能性が示唆された。

以上、本研究は慢性気管支炎及び気管支喘息治療薬の開発に新しい観点からアプローチすることができるユニークな研究であり、博士(薬学)の学位に値すると判断した。