


論文審査結果の要旨

報告番号	甲 薬 第 219 号	氏 名	折本 直樹
審査委員	主 査	土屋 浩一郎	
	副 査	伊藤 孝司	
	副 査	水口 博之	

学位論文題目

ヒスタミンとアレルギーのシグナルネットワークにおけるトシル酸スプラタストの作用機序解明

審査結果の要旨

アレルギー性鼻炎は、世界で最も罹患率の高い疾患の一つである。近年、ヒスタミン・サイトカインネットワークがアレルギー性炎症に深く関与することが明らかになってきた。本研究では、抗アレルギー薬であるトシル酸スプラタスト（スプラタスト）のヒスタミン・サイトカインネットワークにおける作用機序の解明と抗ヒスタミン薬との併用効果の検証を行った。その結果、申請者は、スプラタストがヒスタミンシグナルを抑制し、鼻症状を減弱することを明らかにし、その作用機序としてヒスタミン合成酵素遺伝子及び IL-4 遺伝子の発現抑制を介した、ヒスタミン及び IL-4 誘発ヒスタミン H₁ 受容体 (H₁R) 遺伝子発現抑制であることを明らかにした。また、スプラタストと抗ヒスタミン薬の併用によりそれぞれ単独の投与に比べ顕著な鼻症状改善効果が得られることを明らかにした。さらに、その作用機序が、ヒスタミンシグナル及びカルシニューリン (CN) /NFAT シグナルの両シグナルの抑制によることを明らかにした。本研究により、ヒスタミンシグナルと CN/NFAT シグナルがアレルギー性鼻炎発症に関与する主要シグナルであり、スプラタストが、ヒスタミン・サイトカインネットワークを標的とし、抗ヒスタミン薬との併用によりこれらのシグナルを抑制することで高度な鼻症状の改善効果を示すことを証明した。本研究の成果は、アレルギー性鼻炎に対する新たな治療法を提案するものであり、本研究論文が博士論文に値するものと判定した。