




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 33 号	氏 名	Aurpita Shaha
審査委員	主 査	土 屋 浩 一 郎	
	副 査	藤 野 裕 道	
	副 査	伊 藤 孝 司	

学位論文題目

Exploration of new therapeutics for allergy from Honey bee products having suppressive effect on H1R gene and IL-9 gene transcriptions (アレルギー疾患新規治療のためのミツバチ生産物由来 H1R 遺伝子、IL-9 遺伝子転写抑制化合物の探索)

審査結果の要旨

花粉症は国民の 30%が罹患する難治性多因子疾患で、その有病率は過去 10 年間増加の一途を辿る。花粉症により QOL が低下し、また労働意欲の低下に伴う経済的損失も大きく花粉症の克服は喫緊の課題である。これまでに、くしゃみや鼻水という花粉症急性症状発症にヒスタミン H₁ 受容体 (H1R) 遺伝子発現シグナルである PKCδ シグナルが関与し、PKCδ シグナル抑制化合物により症状が改善できることを証明してきた。また、PKCδ シグナルの抑制により改善されない症状が IL-9 遺伝子発現シグナルである NFAT シグナルの抑制により改善されることから、NFAT シグナルも花粉症急性症状発症シグナルであることを見出し、NFAT シグナル抑制化合物と PKCδ シグナル抑制化合物の併用投与により鼻炎症状が高度に改善できることを明らかにした。一方、花粉症の慢性症状発症には好酸球数増多が大きく関与するが、花粉症患者の鼻粘膜 IL-33 遺伝子発現レベルが血中好酸球数と正の相関を示すことから IL-33 遺伝子発現シグナルが慢性症状発症シグナルであり、シグナル抑制により好酸球を制御し慢性症状を改善できる可能性を見出した。本研究では、ミツバチ産品であるロイヤルゼリーおよびプロポリスが PKCδ シグナルおよび NFAT シグナルを抑制し、アレルギーモデルラットの鼻炎症状を改善すること、その作用機序の一つが PKCδ の活性化に必須である Tyr³¹¹ 残基のリン酸化の抑制であることを明らかにした。また、プロポリスから IL-33 遺伝子発現抑制化合物を単離同定に成功した。本研究の成果は、花粉症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。