




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 46 号	氏 名	中野 友寛
審査委員	主 査	土屋 浩一郎	
	副 査	柏田 良樹	
	副 査	藤野 裕道	

学位論文題目

阿波晩茶由来抗アレルギー物質ピロガロールの同定とその薬理機構の解明

審査結果の要旨

徳島県特産の後発酵茶である阿波晩茶には抗アレルギー作用があると言われており、申請者はこれまで、阿波晩茶の熱水抽出物は toluene-2,4-diisocyanate(TDI)感作ラットの鼻症状を緩和することを明らかにしていたがその詳細なメカニズムは不明であった。そこで阿波晩茶抽出物に含まれる抗アレルギー物質の分離・同定を試み、有効成分としてピロガロールを同定した。

ピロガロールはイオノマイシンで刺激したラット好塩基球性白血病細胞 RBL-2H3 からの IL-9 遺伝子発現上昇を濃度依存的に抑制し、また抗ヒスタミン薬であるエピナスチンとピロガロールを併用することでTDI感作ラットの鼻症状を緩和するとともにIL-9 遺伝子発現レベルの上昇を抑制する事を見出した。IL-9 遺伝子発現には転写因子である nuclear factor of activated Tcell (NFAT)の脱リン酸化と核内移行が重要であることからピロガロールによるNFATシグナル経路への関与を調べたところ、ピロガロールはNFATを脱リン酸化するカルシニューリンの脱リン酸化活性には影響を与えなかったが、イオノマイシン刺激によるNFATの脱リン酸化とそれに伴うNFATの核内移行を阻害することを見出した。さらに共免疫沈降法により、ピロガロールの標的タンパク質がAldolase AとPolu(U)-binding splicing factor(PUF60)であることを確認し、それぞれのタンパク質をノックダウンした細胞を用い、ピロガロールがNFATシグナルに関与することを証明した。

以上の結果は阿波晩茶の抗アレルギー物質の同定だけでなく、広く免疫反応に関係するNFATシグナル経路に関わる分子(Aldolase A、PUF60)を明らかにすることで免疫疾患の治療薬開発にもつながるものであり、薬学研究の新たな境地を開拓したものとして博士論文に値すると認めた。