

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 工 学 ）	氏名	亀 井 力 哉
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
Exploration of novel mast cell-targeted preventive and therapeutic molecules for allergic disorders (肥満細胞を標的としたアレルギー疾患の新規予防および治療分子の探索)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	河 本 正 次	
審査委員	教 授	加 藤 純 一	
審査委員	教 授	秋 庸 裕	
審査委員	准 教 授	荒 川 賢 治	
〔論文審査の要旨〕			
<p>アレルギーの急増は我が国のみならず世界的にも大きな社会問題となっている。現行のアレルギー医療における第一選択肢は対症療法であるが、本法は症状の一時的緩和を狙ったものであり、永続投与による医療費負担の問題も残る。他方、本疾患の唯一の根治療法である特異的免疫療法も副作用のリスクからその普及は殆ど進んでいない。それゆえ、アレルギーの抜本的な克服を実現する新たな技術を創出することが喫緊の課題となっている。本研究ではアレルギー炎症の引き金を引く肥満細胞に焦点を当て、本疾患の治療および予防技術の開発に資する新たな分子標的を探索することを目的とした。</p> <p>第一章では、核タンパク質であるヒストン H1 が肥満細胞依存性アレルギー炎症の増悪に働く新規の danger signal 分子であることを発見した。まずアレルギー感作に伴い血中のヒストン H1 レベルが上昇すること、また、本分子がアレルギー性鼻炎、および受動皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応を亢進させることを実証した。更に、ヒストン H1 は肥満細胞の脱顆粒に伴い同細胞から分泌され、起アレルギー性のオートクライン因子として肥満細胞の脱顆粒反応と生存を正に制御しうることを示した。以上の結果から、ヒストン H1 が肥満細胞を主体とする I 型アレルギー炎症の新規増悪因子であることが明らかとなり、本分子が当該疾患の有望な治療標的となりうることが示唆された。</p> <p>第二章では、前章で見いだされたヒストン H1 の特異抗体による中和がアレルギーの新規治療法として有望であるか否かを検証した。抗ヒストン H1 モノクローナル抗体 (抗 H1 抗体) の投与は、肥満細胞依存性アレルギーモデルである PCA 反応を著明に抑制した。更に抗 H1 抗体治療は、アレルギー性鼻炎モデルマウスの病態進行および鼻局所の肥満細胞浸潤も顕著に減退させることを明らかにした。以上の結果から、ヒストン H1 が肥満細胞を起点とするアレルギー炎症の新たな有望創薬ターゲットであることが示された。</p> <p>第三章では、食因子によるアレルギー予防の観点から、漢方で喘息の治療薬としても処方されるシソ (<i>Perilla frutescens</i>) に着目し、本食品中からの新規 I 型アレルギー抑制</p>			

因子の単離・同定、ならびに、その肥満細胞炎症に対する抑制機構の解明を目指した。まずシソの熱水抽出物から肥満細胞の脱顆粒反応を顕著に抑制する新たな抗アレルギー性フラバノン (*Perilla*-derived methoxyflavanone: PDMF) を発見すると共に、その構造を決定した。PDMF はシソ由来の既知抗炎症性ポリフェノールよりも強い脱顆粒抑制活性を示すのみならず、*in vivo* においても PCA 反応およびスギ花粉症モデルマウスの病態進展を抑制することを実証した。更に PDMF は、肥満細胞の脱顆粒シグナル伝達経路上において、顆粒の微小管輸送に必要な Akt のリン酸化の抑制、ならびに顆粒の開口放出に必須の細胞内カルシウム流入を遮断することによって肥満細胞炎症を抑制していることを明らかにした。以上の結果から、PDMF が I 型アレルギー疾患の予防に有効な新規のフィトケミカルであることが示唆された。

以上、本研究では肥満細胞を標的としたアレルギー炎症に対する新たな治療および予防分子を見いだすと共に、その応用可能性と作用機序を明示した。一連の成果は、アレルギー疾患の抜本的な予防ならびに治療技術の開発に対し、極めて有益なる知見を与えるものと期待される。よって、本論文の著者は、博士（工学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。