

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

原 健一郎氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Airway uric acid is a sensor of inhaled protease allergens and initiates type  
2

immune responses in respiratory mucosa

（気道内の尿酸は吸入プロテアーゼ抗原のセンサーとして働き，呼吸粘膜  
におけるⅡ型免疫反応を誘導する）

The Journal of Immunology 192(9):4032-42, 2014

Kenichiro Hara, Koji Iijima, Martha K. Elias, Satoshi Seno, Ichiro Tojima, Takao

Kobayashi, Gail M. Kephart, Masahiko Kurabayashi, Hirohito Kita

論文の要旨及び判定理由

外来抗原に対するⅡ型免疫反応は気管支喘息や他のアレルギー性疾患において重要な役割を果たしているが，その反応を誘導する免疫学的機構はまだ良く知られていない．多くの抗原は酵素活性など生物学的活性を持ち，特異的にTLR4などの自然パターン認識受容体に結合する能力を有する．本研究では気道上皮細胞由来として知られているIL-33やTSLPがbromelainやpapainなどのシステインプロテアーゼ経気道的に投与した肺組織検体で急速に産生されていることを示した．また無害タンパクである卵白アルブミン(OVA)とシステインプロテアーゼで感作されたマウスにOVAで誘導すると，IL-33とTSLPを介してⅡ型サイトカイン，OVA特異的IgE抗体，好酸球性気道炎症などを生じた．更にプロテアーゼを投与すると，尿酸が急速に気道内に産生され，内因性尿酸を低下させるuricaseを加えるとⅡ型の免疫反応は抑制された．In vitroでも尿酸を気道上皮細胞に刺激するとIL-33を産生し，in vivoにおいても尿酸を経気道的にマウスに投与すると，IL-33の気道外分泌を促進し，自然免疫・獲得免疫両方のⅡ型免疫反応を活性化させた．また尿酸合成阻害薬であるfebuxostatは自然抗原を頻回投与したマウスモデルにおいて、喘息フェノタイプを抑制した．

これらの研究から，尿酸は呼吸粘膜における外来抗原から誘導されるⅡ型免疫反応に中心的な役割を果たしていることを示し，尿酸は今後のアレルギー性疾患や気管支喘息の治療ターゲットとして有用であると認められ，博士(医学)の学位に値するものと判定した．

（平成26年4月21日）

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）  
小児科学分野担任 荒川 浩一 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
生体統御内科学分野担任 野島 美久 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
分子細胞生物学分野担任 石崎 泰樹 印

（様式6, 2頁目）

最終試験の結果の要旨

尿酸合成酵素阻害薬の多面的効果について、および尿酸のバイオマーカーとしての意義について試問し満足すべき解答を得た。

（平成26年4月21日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科） 臓器病態内科学分野担任	倉林 正彦	印
群馬大学教授（医学系研究科） 小児科学分野担任	荒川 浩一	印

試験科目

主専攻分野	臓器病態内科学	A
副専攻分野	小児科学	A