

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

佐藤真季子氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Resolvin E3 attenuates allergic airway inflammation via the interleukin-23-interleukin-17A pathway.  
(Resolvin E3はIL-23/IL-17A系の制御によりアレルギー性気道炎症を抑制する)

掲載雑誌： *The FASEB Journal*, 2019, 33. 11: 12750-12759.

著者名： Makiko Sato, Haruka Aoki-Saito, Hayato Fukuda, Hiroyuki Ikeda, Yasuhiko Koga, Masakiyo Yatomi, Hiroaki Tsurumaki, Toshitaka Maeno, Tsugumichi Saito, Takashi Nakakura, Tetsuya Mori, Masataka Yanagawa, Mitsuhiro Abe, Yasushi Sako, Kunio Dobashi, Tamotsu Ishizuka, Masanobu Yamada, Satoshi Shuto, and Takeshi Hisada.

論文の要旨及び判定理由

佐藤真季子氏の論文は、マウス気管支喘息（好酸球性気道炎症）モデルおよびマウス骨髄由来樹状細胞における新規抗炎症性脂質メディエーターResolvin E3 (RvE3)の作用を検討したものである。気管支喘息は気道への好酸球浸潤、気道過敏性を特徴とする慢性気道炎症性疾患であるが、喘息患者のうち約5-10%が難治性であり、炎症を制御する新規治療薬の開発が望まれている。オメガ3脂肪酸から生成するレゾルビンE (Resolvin E; RvE) シリーズには炎症収束作用が示唆されているが、近年発見されたRvE3の喘息に対する効果や作用機序については不明であった。本論文においては、ハウスダストマイト点鼻により作成した喘息マウスモデルで炎症収束期にRvE3を腹腔内投与する事により、喘息の気道過敏性の改善、好酸球性気道炎症の各種指標（肺胞洗浄液中の好酸球集簇や喘息悪化に関わる炎症性サイトカイン(Th2サイトカインおよびIL-23/IL-17系)、肺組織所見など)の改善が示された。また、RvE3の作用機序についてin vitroでの検討がなされ、喘息において重要な役割を持つ樹状細胞に対しRvE3を投与する事によって、Th2環境下での炎症性サイトカイン(IL-23)が抑制されることを示した。更にRvE3のレセプターはこれまで不明であったが、喘息病態悪化に関わるLeukotrieneB4 (LTB4)のレセプターとして知られるLeukotrieneB4 receptor1 (BLT1)に対し、RvE3がantagonistとして作用することを示した。これらの結果から、RvE3が樹状細胞上のBLT1レセプターに作用し、IL-23の放出を抑制し下流の炎症性サイトカインを制御することで好酸球性気道炎症を抑制するという作用機構が示唆された。本論文はデータの吟味および作用機序の考察を含め、十分な検討が行われていると判定した。これまで報告のなかったRvE3の好酸球性気道炎症への効果と作用機序、レセプターを明らかにし、気管支喘息の新たな治療選択肢としての可能性が示唆された。佐藤真季子氏の功績は今後の医学の発展に寄与するものと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

2019年11月15日

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野担任	近松 一朗	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
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 生化学分野担任	南嶋 洋司	印

（様式6， 2頁目）

最終試験の結果の要旨

レゾルビンE3で想定される作用機構についておよびレゾルビンE3の喘息への臨床応用について  
試問し満足すべき解答を得た。

2019年11月15日

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科） 病態制御内科学分野担任	山田 正信	印
群馬大学教授（医学系研究科） 小児科学分野担任	石崎 泰樹	印

試験科目

主専攻分野	病態制御内科学	A
副専攻分野	小児科学分野	A