

藤川 春花 論文審査の要旨




論文題目 慢性閉塞性肺疾患に関わる非喫煙要因に着目した基礎・臨床研究
—酸化ストレス・性差・上皮型ナトリウムチャネルの過剰発現に着目して—

審査内容

本論文は、難治性肺疾患である慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に着目し、酸化ストレス・性差・上皮型ナトリウムチャネル (ENaC) に着目し、その病態生理の理解と治療標的の妥当性を検証したものである。その結果、酸化ストレス・性差に着眼した研究より、1) COPD モデルマウスでは、抗酸化に関わる Keap1-Nrf2 pathway 経路が低下していること、2) COPD モデルマウスの呼吸器病態には性差があり、雌マウスの方が病態の程度が大きいこと、3) 内因性抗酸化物質である尿酸が、COPD 雌マウスやヒト高齢女性の肺機能に対し、保護作用を有する因子であることを明らかにした。また、ENaC に着目し、その阻害剤の探索を行い、マクロライド系抗菌薬が、ENaC の恒常的な活性化を抑制する作用を有することを見出した。

最終試験における質疑では、抗菌薬にて有効性が得られたその詳細なメカニズム解明の方針や尿酸パラドックスの概念、Keap1-Nrf2 経路の各組織における違いなどについても議論された。藤川氏からは概ね良好な回答がなされた。

以上、本論文は、細胞-マウス-ヒトをリンクしたトランスレーション研究である。特に、性差への着眼や ENaC 阻害剤に関する知見は、COPD 治療薬の開発や臨床試験の実施における患者選定に際し、有益な重要な情報を提供するものであり、実験のデザインおよび実験の質・量ともに、博士学位論文にふさわしいと判断する。

審査委員	分子血管制御分野	教授	南 敬	
審査委員	薬物活性学分野	教授	香月 博志	
審査委員	薬剤情報分析学分野	教授	入江 徹美	
審査委員	臨床薬物動態学分野	准教授	城野 博史	