

# 学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 病態解明医学講座 生体防御医学分野	氏 名	三宅 泰士
審 査 委 員	主 査 村田 真理子 副 査 緒方 正人 副 査 水谷 仁		
(学位論文審査結果の要旨)			
Dose-dependent differential effects of thrombin in allergic bronchial asthma			
【主論文審査結果の要旨】			
三宅らは本論文において下記の内容を述べている。			
トロンビンは凝固系での役割と別にプロテアーゼ活性型受容体(PARs)を介して炎症反応において重要な役割を持っている。しかしながら、免疫反応におけるトロンビンの役割については明らかになっていない。アレルギー性気管支喘息におけるトロンビンの機能を評価するため、トリ卵白アルブミン(OVA)を感作したマウスにOVAを吸入暴露させることによって喘息モデルを作製し、トロンビン、トロンビン阻害剤をOVA暴露前に吸入によって投与しその影響を評価した。			
凝固因子Factor V Leiden変異を持ち、凝固系が軽度ではあるが持続的に亢進状態にあるマウスでは野生型マウスに較べアレルギー性炎症の低下が認められた。低濃度のトロンビンを投与したマウスではアレルギー性喘息の抑制がみられたが、高濃度のトロンビンは喘息を増悪させた。アンチトロンビン、ヒルジン、アルガトロバン、抗トロンボモデュリン抗体投与はアレルギー性喘息の病態を悪化させた。トロンビンと活性化プロテインCを抑制する因子を高発現するマウスでは病態の増悪が認められた。PAR-1遺伝子ヘテロ欠損マウスではアレルギー性炎症の低下が認められたが、PAR-1アゴニスト投与マウスでは増悪が認められた。PAR-1アゴニスト処理したTh2細胞の養子移入は炎症を増悪させた。マウス骨髄由来樹状細胞の成熟と炎症性サイトカインの産生は低濃度のトロンビンによって抑制されたが、高濃度のトロンビンでは促進された。これらの結果から、トロンビンはアレルギー性気管支喘息に対して、低濃度では抑制効果、高濃度では増悪効果を持つことが示された。			

以上、本論文は、トロンビン濃度依存的にアレルギー性気管支喘息に対して病態軽減効果と病態増悪効果の2つのはたらきを持つことを初めて示したものであり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Journal of Thrombosis and Haemostasis  
Vol 11, pp 1903 - 1915, 2013

著者名

Yasushi Miyake, Corina N. D'Alessandro-Gabazza, Takehiro Takagi, Masahiro Naito, Osamu Hataji, Hiroki Nakahara, Hisamichi Yuda, Hajime Fujimoto, H Kobayashi, T Yasuma, Masaaki Toda, Tetsu Kobayashi, Y Yano, John Morser, Osamu Taguchi, Esteban C. Gabazza