

京都大学	博士（医学）	氏 名	田 尻 智 子
論文題目	Association of Eosinophilic Inflammation with <i>FKBP51</i> Expression in Sputum Cells in Asthma (喘息患者の誘発喀痰細胞における <i>FKBP51</i> 発現量と好酸球性炎症の関連)		
(論文内容の要旨)			
【背景】喘息は気道の慢性炎症、可逆性のある気道狭窄、気道過敏性の亢進を特徴とする閉塞性呼吸器疾患で、好酸球や Th2 細胞が主要な役割を果たす。グルコルチコステロイドは喘息における最も効果的な抗炎症薬で、未治療喘息患者の気道の好酸球性炎症はステロイド高感受性を反映する。一方、51-kDa FK506 結合蛋白質（以下 <i>FKBP51</i>）はステロイド受容体のシャペロン補助因子で、ステロイドで誘導され、喘息患者の気道上皮細胞における <i>FKBP51</i> の過剰発現はステロイド低感受性に関与する。しかし、気道の好酸球性炎症と <i>FKBP51</i> 発現との関連は不明である。 【目的】喘息患者の誘発喀痰細胞中 <i>FKBP51</i> mRNA 発現量と好酸球性炎症との関連を検討する。 【対象と方法】京都大学医学部附属病院に通院中の未治療及び治療下喘息患者を対象に、呼気一酸化窒素（以下 NO）濃度、呼吸機能、血液検査、誘発喀痰を行い、誘発喀痰細胞における <i>FKBP51</i> mRNA 定量と免疫染色を行い、好酸球性炎症との関連を横断的に解析した。未治療患者では、吸入ステロイド治療後に呼吸機能を再検し、治療前の <i>FKBP51</i> mRNA 発現量及び好酸球性炎症と治療後の一秒量改善率との関連を縦断的に解析した。また健常者を対象に、血液検査を行い、末梢血細胞を分離し、各細胞における <i>FKBP51</i> mRNA 定量及び免疫染色を行い、それぞれ比較した。 【結果】未治療喘息患者 31 名、治療下喘息患者 28 名（軽症ないし中等症 6 名、重症 22 名）、健常者 11 名を対象とした。<i>FKBP51</i> mRNA は、未治療患者<治療下軽症ないし中等症患者<治療下重症患者の順に高発現した。未治療患者において、誘発喀痰細胞中 <i>FKBP51</i> mRNA 発現量は、血液（$r=-0.52$、$p=0.003$）及び喀痰（$r=-0.57$、$p=0.0008$）中の好酸球比率及び呼気 NO 濃度（$r=-0.42$、$p=0.019$）と有意な負の相関を示し、好酸球性炎症の強い気道では <i>FKBP51</i> mRNA 低発現が示唆された。また、吸入ステロイド治療後の一秒量改善率は、治療前の血液（$r=0.74$、$p<0.0001$）及び喀痰（$r=0.76$、$p<0.0001$）中の好酸球比率と有意な正の相関を、<i>FKBP51</i> mRNA 発現量（$r=-0.73$、$p<0.0001$）と有意な負の相関を示し、好酸球性炎症の強い気道におけるステロイド高感受性が確認され、この背景に <i>FKBP51</i> mRNA 低発現の関与が示唆された。一方、治療下患者において、この関連は認めなかった。各細胞における <i>FKBP51</i> 発現を比較すべく、未治療患者の誘発喀痰細胞を用いて <i>FKBP51</i> 免疫染色を行ったところ、好酸球における <i>FKBP51</i> は、非好酸球（好中球及びマクロファージ）における <i>FKBP51</i> に比して低発現であった。また、健常者の末梢血分離細胞を用いて <i>FKBP51</i> mRNA 定量及び免疫染色を行ったところ、好酸球における <i>FKBP51</i> は、非好酸球（好中球及び単核球）における <i>FKBP51</i> に比して低発現であった。 【結語】未治療喘息患者において、誘発喀痰細胞中 <i>FKBP51</i> mRNA 低発現は、気道の好酸球性炎症とステロイド高感受性を反映する可能性がある。			

（論文審査の結果の要旨） 【背景】グルコルチコステロイドは喘息における最も効果的な抗炎症薬で、未治療喘息患者の気道の好酸球性炎症はステロイド高感受性を反映する。一方、51kDa FK506 結合蛋白質（FKBP51）はステロイド受容体のシャペロン補助因子で、ステロイドで誘導され、その過剰発現はステロイド低感受性に関与する。しかし、好酸球性炎症と FKBP51 発現との関連は不明である。 【目的】喘息患者の誘発喀痰細胞中 <i>FKBP51</i> mRNA 発現量と好酸球性炎症との関連を検討する。 【対象と方法】未治療及び治療下喘息患者を対象に、呼気一酸化窒素（NO）濃度、呼吸機能、血液検査、誘発喀痰を行い、誘発喀痰細胞中 FKBP51 定量と免疫染色を行い、好酸球性炎症との関連を横断的に解析した。未治療患者では、吸入ステロイド治療後の一秒量改善率との関連を縦断的に解析した。 【結果】<i>FKBP51</i> mRNA は、未治療患者<治療下軽症ないし中等症患者<治療下重症患者の順に高発現した。未治療患者（31 例）において、誘発喀痰細胞中 FKBP51 発現量は、血液及び喀痰中の好酸球比率及び呼気 NO 濃度と有意な負の相関を示した。また、吸入ステロイド治療後の 1 秒量改善率と有意な負の相関を示した。治療下患者（28 例）において、この関連は認めなかった。 【結論】未治療患者において、誘発喀痰細胞中 <i>FKBP51</i> mRNA 低発現は、気道の好酸球性炎症とステロイド高感受性を反映する。			
以上の研究は、喘息患者の気道の好酸球性炎症におけるステロイド高感受性の解明に貢献し、喘息治療に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 12 月 19 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			