

氏 名	小島 令嗣
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 4 5 1 号
認 定 課 程 名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成26年2月13日
論 文 題 目	マスト細胞へのガレクチン9の作用
審査担当専門委員	(主査) 大学評価・学位授与機構 教授 中 原 一 彦 杏 林 大 学 教 授 滝 澤 始 東 京 大 学 教 授 岩 本 愛 吉

審 査 の 結 果 の 要 旨

ガレクチン 9(Gal-9)は、マクロファージや好酸球など様々な細胞に発現しており、細胞凝集や分化誘導などの機能を有することが報告されている。一方、マスト細胞は外来抗原に暴露されている気道粘膜や皮膚などに多く存在し、アレルギー疾患や自然免疫系を介した感染防御にも関わっていることが近年明らかになってきている。しかし Gal-9 によるマスト細胞からのサイトカイン産生や生存について検討した報告はなく、本研究は、マウス骨髄由来培養マスト細胞(BMCMCs)とヒトマスト細胞株(HMC-1)を用いて Gal-9 の作用について検討したものである。

申請者は、まず BMCMCs を用いて、Gal-9 は、1) IgE または LPS の共存下でサイトカイン (IL-6, TNF- α) 産生を促進すること、2) 抗原による IgE の架橋下でのサイトカイン産生を抑制すること、3) BMCMCs のアポトーシスを誘導し、4) 脱顆粒を抑制することを見出した。すなわち、Gal-9 はマウス骨髄由来培養細胞に対し、促進と制御の両面の機能を有していることが示された。

ついで申請者は、IgE レセプターを発現しないヒトマスト細胞(HMC-1)を用いて、Gal-9 は、1) アポトーシスを誘導すること、2) 脱顆粒を IgE 非依存的に阻害すること、3) サイトカイン (IL-6, IL-8, MCP-1) 産生を促進し、4) IL-6 産生は、TIM-3 を介している可能性があり、ERK1/2 の活性化が必要であることを見出した。すなわち、Gal-9 はヒトマスト細胞においても、促進と制御の両面の機能を有することが示された。

以上のことから、Gal-9 は、マスト細胞からの脱顆粒を抑制し、アポトーシスを

誘導するが、一方、サイトカイン産生は促進することが示された。このことより、Gal-9 は、脱顆粒など、マスト細胞が主体的役割を示す即時型反応は抑制するが、一方で、サイトカイン産生を促進し、好酸球を主体とする遅延型反応は増強する可能性が示され、今後のアレルギー疾患の治療に大いに参考となる所見を得た。

よって、本論文の学術的価値は高く、博士（医学）として合格と判断した。