論文の内容の要旨

1 目的

Gal-9 は好酸球走化因子として初めて同定され、その後消化管上皮やマクロファージ、好酸球、マスト細胞、線維芽細胞、滑膜細胞といった多様な細胞に発現し、細胞凝集、接着、アポトーシス、生存、分化の誘導といった様々な機能を有していることが報告されている。これらの機能は Gal-9 が T-cell immunoglobulin and mucin containing-protein 3 (TIM-3) に結合することによって発揮されることとして報告されたが、その後ヒアルロン酸の受容体である CD44 や IgE といった TIM-3 以外の分子に結合して作用を発揮することも報告されている。

マスト細胞における Gal-9 の作用の報告として、Gal-9 は IgE と抗原の複合体の形成を阻害することで、マスト細胞の細胞株の脱顆粒を抑制するという報告がされている。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を検討した報告はなく、またヒトマスト細胞での作用を検討した報告もない。そこで今回マウス骨髄由来培養マスト細胞およびヒトマスト細胞株を用いてサイトカイン産生や生存を含めた Gal-9 の作用について明らかにすることを目的とした。

2 対象並びに方法

マウス骨髄由来培養マスト細胞およびヒトマスト細胞株、HMC-1 をガレクチン 9 および IgE と抗原または Lipopolysaccharide (LPS) の存在下もしくは非存在下に刺激した。

サイトカイン産生については ELISA 法、脱顆粒については β -hexosaminidase release assay、細胞の生存評価については、生存細胞を顕微鏡下に計測もしくは Annexin-V 染色後フローサイトメーターによる計測にて評価した。

3 成績

マウス Gal-9 はマウス骨髄由来培養マスト細胞の生存と脱顆粒および抗原による IgE の架橋下でのサイトカイン産生を抑制したが、IgE または LPS 共存下のサイトカイン産生は促進し、LPS 共存下のサイトカイン産生については、TIM-3 以外のリガンドの関与が示唆された。

ヒト Gal-9 はヒトマスト細胞株、HMC-1 細胞の生存と IgE を介さない脱顆粒を抑制したが、サイトカイン産生は ERK1/2 の活性化により促進した。

4 考察

Gal-9 はマスト細胞において促進と制御、両面の機能を有することが明らかとなった。Gal-9 はマスト細胞からの脱顆粒を抑制し、サイトカイン産生を促進し、アレルギー疾患の発症や進展に関わることが示唆された。また Gal-9 のマスト細胞への作用は、TIM-3 依存性、非依存性の両方があることが示唆された。

5 結論

Gal-9 はマスト細胞からの脱顆粒を抑制し、サイトカイン産生を促進し、アレルギー

ギー疾患の発症や進展に関わることが示唆された。よって Gal-9 は、マスト細胞からの脱顆粒に伴う即時反応を主とする病態の治療薬となる可能性が示唆された。一方でサイトカイン産生は促進することから遅発型反応を増強する可能性があり、遅発型反応を抑制するステロイド薬との併用が必要となる可能性も示唆された。