

氏名	あさ い こう いち 浅 井 康 一
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2475 号
学位授与の日付	平成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Regulation of mast cell survival by IgE (IgE によるマスト細胞の生存調節に関する研究)

論文調査委員 (主査)
教授 三森経世 教授 湊 長博 教授 中畑龍俊

論 文 内 容 の 要 旨

マスト細胞は、アレルギー性疾患の病態生理において重要な役割を担う。高親和性 IgE 受容体 (FcεRI) は、マスト細胞表面に発現し、IgE を介するマスト細胞活性化の要となる。従来、単量体 IgE が FcεRI に結合するだけではマスト細胞活性化は起こらず、多価の特異抗原が IgE/FcεRI 複合体を架橋刺激することで初めて細胞内の情報伝達経路が駆動され、種々の炎症性メディエーターが放出されアレルギー反応が惹起される、と考えられてきた。しかしながら近年、単量体 IgE が結合するだけでマスト細胞表面の FcεRI の発現量が著増し、抗原刺激によって放出される炎症性メディエーターも増加すること、すなわち、IgE そのものが FcεRI の発現増強を介し、マスト細胞の感受性を高めてアレルギー反応を能動的に増幅していることが報告され注目を集めている。

本研究では IgE のマスト細胞への影響をさらに解析すべく、単量体 IgE がマスト細胞の増殖や生存に及ぼす影響について検討した。マスト細胞は、IL-3 や Stem cell factor (SCF) などのマスト細胞増殖因子依存性に増殖し、これらの増殖因子が欠乏した際にアポトーシスをおこすことが、生体内のマスト細胞数を調節する重要な機構と考えられている。IL-3 依存性のマウス骨髄由来培養マスト細胞を用いて *in vitro* でのマスト細胞の増殖を検討したところ、単量体 IgE は IL-3 存在下でのマスト細胞の増殖を濃度依存性に促進した。単量体 IgE は IL-3 存在下でのマスト細胞の DNA 合成を促進しなかったが、IL-3 を枯渇させた際におこるマスト細胞のアポトーシスを濃度依存性に抑制した。この IgE によるマスト細胞のアポトーシス抑制作用は、マウス骨髄由来培養マスト細胞だけでなく、胎児肝細胞由来培養マスト細胞、種々のマスト細胞株及び、腹腔由来マスト細胞においても同様に観察された。細胞表面に FcεRI を発現しない、FcεRIα 鎖ノックアウトマウス由来のマスト細胞では、野生型コントロールとは対照的に、IgE によるアポトーシス抑制作用は観察されず、IgE のアポトーシス抑制作用は FcεRI そのものを介しておこると考えられた。また、IgE によるマスト細胞のアポトーシス抑制作用と、細胞表面の FcεRI の発現誘導は単量体 IgE 刺激によって同時に平行しておこるものの、FcεRI を発現誘導するだけではマスト細胞はアポトーシス耐性とならず、抗アポトーシス作用を観察するには IgE による持続的な刺激が必要であった。IgE によるアポトーシス抑制作用は、Fas/FasL や Bcl-2 ファミリー等の細胞死を制御する分子を介した現象ではなく、抗原により架橋刺激を受けたマスト細胞内におこる既知の情報伝達経路とも異なる経路を介するものと考えられた。

以上の結果より、IgE は、FcεRI の発現誘導によって個々のマスト細胞の抗原刺激に対する感受性を亢進させ、アレルギー反応を質的に増幅させているのみならず、マスト細胞のアポトーシスを抑制することで結果的に生体内のマスト細胞を増加させ、アレルギー反応を量的にも増幅している可能性が示唆された。この IgE によるマスト細胞上の FcεRI の発現誘導とアポトーシス抑制作用は、アレルギー性疾患の病態生理を考える上で極めて深刻な現象であるが、逆に、IgE と FcεRI を作用起点としたアレルギー性疾患の治療、たとえば近年臨床応用されている抗 IgE 抗体療法の有効性を保証する、新たな理論的根拠を提供しうると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、小児科領域で最も頻度の高いアレルギー性疾患の病態生理において重要なマスト細胞に関する研究であり、単量体 IgE がマスト細胞の増殖と生存に与える影響について検討している。すなわち、単量体 IgE は IL-3 存在下でのマウス骨髄由来培養マスト細胞の増殖を促進した。しかしながら、IgE はマスト細胞の DNA 合成を促進するのではなく、かわりに、増殖因子が枯渇した際におこるマスト細胞のアポトーシスを抑制した。この IgE によるアポトーシス抑制作用は、骨髄由来培養マスト細胞のみならず、胎児肝細胞由来培養マスト細胞、種々のマスト細胞株及び、腹腔由来マスト細胞でも同様に観察され、マウスのマスト細胞に普遍的な現象と考えられた。FcεRI 欠損マスト細胞を用いた検討より、IgE によるアポトーシス抑制作用は FcεRI そのものを介していると考えられた。IgE によるアポトーシス抑制作用は、FcεRI の発現増強と平行して観察されるが、IgE による持続的な刺激が必要であった。IgE によるアポトーシス抑制作用は、マスト細胞から分泌される液性増殖生存因子によるものではなく、Fas/FasL や Bcl-2 ファミリー等の細胞死を制御する分子を介した現象でもなく、抗原により架橋刺激を受けたマスト細胞内におこる既知の情報伝達経路とも異なる経路を介するものと考えられた。

以上の研究は、IgE がマスト細胞レベルでアレルギー反応を能動的に増幅するという新たな側面を示唆するなどアレルギー性疾患の病態生理の解明に貢献し、今後のアレルギー性疾患の研究についての新たな方向性、治療の開発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14年2月18日実施の論文内容とそれに関する試問を受け、合格と認められたものである。