

謝 佩玉氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Inhibition of mast cell functions by C4a — Elucidation of inhibitory mechanisms (C4aによる肥満細胞機能抑制とその機序の解明)

補体系は溶血や溶菌、異物識別、オプソニン効果などの自然免疫、炎症反応による病態形成において重要な役割を演じている。補体 C4 欠損症はしばしば SLE 様症候群を随伴することが知られているが、この所見は C3 および C5 欠損症には見られず、またその機序も不明である。申請者らのグループは、これまで、補体経路の活性過程で生成するアナフィラトキシン C4a が C5a による単球走化を抑制することを報告している。本研究では、肥満細胞における C4a による C3a および C5a 誘発性の走化性やヒスタミン遊離などの制御とそのメカニズムについて検討がなされた。

3 種類のアナフィラトキシン (C3a、C4a、C5a)、Leu72Gln-C5a 変異体組換えタンパク質、あるいは、C4a 刺激ヒト肥満細胞株 HMC-1 細胞上清を用いて、末梢好中球、HMC-1 細胞株および血液由来の CD133⁺細胞由来肥満細胞における、走化性、ヒスタミン遊離、細胞質内 Ca²⁺流入、タンパク質リン酸化反応、細胞内 cyclic AMP (cAMP) 生成を解析した。

結果として、C4a は肥満細胞における C5a や C3a が引き起こす走化性、ヒスタミン遊離、Nox 活性化、および、細胞質内 Ca²⁺流入を抑制した。同様の抑制効果は、C4a 刺激 HMC-1 細胞上清にも確認されたことより、C4a により肥満細胞からアナフィラトキシン抑制因子が放出されるものと考えられた。一方、C4a または C4a 刺激 HMC-1 細胞上清は、好中球における C5a、C3a による NADPH oxidase 活性化や細胞質内 Ca²⁺流入を抑制しなかった。また、C4a は HMC-1 細胞における Leu72Gln-C5a が引き起こす走化性を抑制しなかった。さらに、C4a は C3a および C5a が誘導した HMC-1 細胞内の ERK1/2 リン酸化を抑制したが、Leu72Gln-C5a による p38 MAPK リン酸化は抑制しなかった。C4a 刺激による HMC-1 細胞からの抑制因子放出は、pertussis toxin および phosphodiesterase 阻害剤により抑制された。一方、adenylate cyclase 阻害剤により HMC-1 細胞内 cAMP 濃度を下げることで抑制因子放出が再現された。以上の結果から、C4a は Gi タンパク質-adenylate cyclase 抑制経路を介して肥満細胞より抑制因子を放出させ、C3a、C5a のアナフィラトキシン活性を制御していることが明らかとなった。

審査では、(1) 刺激肥満細胞由来抑制因子の C5a、C3a レセプターへの作用、(2) C4a の生体内濃度、安定性、解析に用いた C4a 濃度の妥当性、(3) C4a による C5a、C3a 活性抑制の意義、(4) 肥満細胞の C4a による前処理の必要性、(5) IgE レセプター刺激によるヒスタミン放出への影響の有無、(6) CD133⁺細胞の特性、(7) C4a や pertussis toxin の直接的な影響、(8) 抑制因子の本体とレセプターの特性、抑制機構に関わるシグナル伝達経路、(9) Gi タンパク質を介する抑制因子放出シグナル機構、(10) C4 欠損症と SLE 様病態の関連性、などについて活発な質疑がなされ、申請者からは概ね適切な回答がなされた。

本研究は、C4a による C5a、C3a アナフィラトキシンの機能制御に関与する肥満細胞由来の新規抑制因子の存在を明らかにするとともに、本抑制因子の放出と作用機序における細胞内シグナル伝達機構を解明し、アナフィラトキシンの新たな制御機構、および、C4 制御異常と SLE 様病態の関連性の分子基盤の一端を明らかにしたという点で、学位授与に値すると評価された。

審査委員長 微生物学担当教授

赤池 孝章

審査結果

学位申請者名：謝 佩玉

専攻分野：分子病理学

学位論文題名

Inhibition of mast cell functions by C4a — Elucidation of inhibitory mechanisms
(C4aによる肥満細胞機能抑制とその機序の解明)

指導：山本 哲郎 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成24年2月13日

審査委員長 微生物学担当教授

赤池 孝章

審査委員 幹細胞誘導学担当教授

江良 拓実

審査委員 免疫学担当教授

阪口 薫雄

審査委員 免疫識別学担当准教授

千住 寛