

学 位 論 文 の 要 旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 病態制御医学講座	氏 名	蛸原（山口）愛子
<p>主論文の題名</p> <p>Role of thrombin in interleukin-5 expression from basophils</p> <p>主論文の要旨</p> <p>【背景と目的】 Interleukin(IL)-5は気管支喘息の病因において重要な役割を担っている。Thrombinは炎症性メディエーターの分泌刺激により免疫応答を制御するとされるprocoagulant factorである。炎症細胞と気道上皮細胞の相互作用もまたサイトカイン分泌を促進する可能性がある。アレルギー性炎症におけるthrombin、細胞間の相互作用の役割は不明である。そこで、好塩基球からのIL-5の遊離におけるthrombinの役割と細胞間相互作用の働きについて検討する。また、それらのthrombinの働きがprotease-activated receptor (PAR)-1を介するかどうか明らかにするため、PAR-1 agonistの効果も評価した。</p> <p>【方法】 ヒト肺胞上皮細胞A549とヒト好塩基球KU-812を解析に用いた。KU-812細胞を種々の濃度のthrombinやPAR-1 agonistで24時間刺激した。A549とKU-812の共培養は、それぞれの細胞がコンフルエントになってからA549細胞の存在下で、KU-812細胞を24時間培養した。Enzyme immunoassayにてIL-5を測定した。【結果】 肺胞上皮細胞と種々の細胞数の好塩基球をそれぞれ共培養したところ、tissue factorの活性は、肺胞上皮細胞単独よりも、好塩基球との共培養することにより細胞数依存性に増強した。このことは肺胞上皮細胞と好塩基球の相互作用により凝固系の活性化が引き起こされることを示唆している。Thrombinの刺激により好塩基球からのIL-5の分泌は有意に亢進し、その分泌はthrombin濃度の増加に伴い増強を認めた。またIL-5の産生は、好塩基球単独よりも、肺胞上皮細胞と好塩基球の共培養下で有意に増強された。このことより両細胞間の相互作用がIL-5の分泌を促進していると考えられた。そして更に共培養下におけるIL-5の分泌は、thrombinの刺激を加えることで相乗的にthrombin濃度依存性に増強された。また、肺胞上皮細胞と好塩基球の共培養下においてphosphatidylinositol (PI) 3-kinase 阻害剤を加えると、IL-5の分泌は有意に抑制された。これにより、肺胞上皮細胞との相互作用における好塩基球からのIL-5産生のメカニズムにPI3-kinaseが関与すると考えられた。最後に、RT-PCRにて好塩基球にthrombinの受容体が存在することを確認し、IL-5産生におけるthrombinの作用はPAR-1を介するかどうか調べるために、好塩基球をPAR-1 agonistで刺激したところ、IL-5の分泌は用量依存性に増強した。【結論】 Thrombinは好塩基球からのIL-5産生を刺激することによりアレルギー性疾患における炎症反応を増強、それらの働きの一部はPAR-1受容体を介すると考えられた。また、肺胞上皮細胞との細胞間相互作用により好塩基球からのIL-5の産生が亢進、そのメカニズムにはPI3 signalingの関与が示唆された。さらに、この細胞間相互作用がtissue factorの発現を促進しアレルギー炎症における凝固活性化亢進を誘導、thrombinの産生増加につながると考えられる。そして細胞間相互作用存在下では、thrombinの刺激が濃度依存性に更なるIL-5の産生増加に影響し、アレルギー性炎症反応を増強することが示唆された。</p>			

(注) 2, 000字以内にまとめて記入すること。