

[別紙2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 程 衛

本研究は、ヒスタミンH1受容体拮抗薬における、T細胞を始めとする免疫担当細胞への影響を明らかにするため、現在臨床上アレルギー疾患に汎用されている長時間作用型ヒスタミンH1受容体拮抗薬であるエバスチン、塩酸エピナスチン、塩酸セチリジン及びフル酸ケトチフェンを用いて、T細胞における増殖、Th1/Th2サイトカイン産生、T細胞遊走能及びT細胞とマクロファージにおける炎症性サイトカイン産生への影響、また、T細胞表面の接着関連分子発現への影響、さらにT細胞遊走に関する $\beta 1$ インテグリンシグナル伝達、特に下流のシグナル伝達分子であるCrk-associated substrate lymphocyte type(Cas-L)とFocal adhesion kinase(FAK)にチロシン磷酸化への影響を検討し、ヒスタミンH1受容体拮抗薬の臨床応用における新たな可能性及び作用機序の探求を試みたものであり、下記の結果を得た。

- 1) エバスチンは、用量依存的に抗CD3抗体+抗CD28抗体等のT細胞共刺激系によるT細胞の増殖、Th2サイトカイン(IL-4, IL-5)産生、T細胞及びLPS刺激下のマクロファージの炎症性サイトカイン(IL-6, TNF- α)産生を抑制した。また、エバスチンはPHA刺激による活性化T細胞表面の共刺激分子であるCD26や接着分子であるCD29、CD47の発現強度を抑制することにより、活性化T細胞遊走を抑制する可能性が考えられた。さらにエナスチンは細胞増殖、サイトカイン産生、細胞接着、細胞遊走等の様々な生物学的機能を持つ $\beta 1$ インテグリンシグナルの下流シグナル伝達分子であるCas-Lのチロシ

ン磷酸化を抑制した。エバスチンの活性代謝体であるカレバスチンも同様にサイトカイン産生、細胞遊走等の抑制効果を示した。塩酸エピナスチンは用量依存的にT細胞共刺激系によるT細胞の増殖、Th1サイトカイン(IL-2, IFN- γ)及びTh2サイトカイン(IL-4, IL-5)産生を抑制したが、炎症性サイトカイン(IL-6, TNF- α)産生やPHA刺激による活性化T細胞の遊走能に対しては影響を及ぼさなかった。塩酸セチリジン、フマル酸ケトチフェンは共にT細胞共刺激系によるT細胞の増殖、サイトカイン産生、PHA刺激による活性化T細胞の遊走能に対しては全く影響を及ぼさなかった。

- 2) ヒスタミンH1、H2受容体への親和性及び特異性により、ヒスタミンH1受容体拮抗薬のT細胞を始めとする免疫担当細胞への作用はH1受容体を介さない可能性が示唆された、さらにH2受容体の関連が推察された。現在マウスT細胞系で認められているH2受容体を介したサイトカイン産生抑制効果は、ヒトT細胞においても同様な効果が起こり得る可能性が考えられた。

以上、本論文ではヒスタミンH1受容体拮抗薬のT細胞、マクロファージへの作用の検討から、ヒスタミンH1受容体拮抗薬の抗アレルギー作用はヒスタミン拮抗作用のみではなく、T細胞を始め、免疫担当細胞への作用も関与の可能性が示唆された。本研究は未だ不明な点が多いヒスタミンH1受容体拮抗薬の作用機構の究明、また免疫関連疾患の治療への新たな可能性を提示した事に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。