

[ 別紙 2 ]

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 内 山 千 登 世

本研究は、アレルギー性炎症において重要な役割を担っている好塩基球について、そのアポトーシスのサイトカインによる制御、その活性化マーカーの発現の *in vitro* と *in vivo* における制御、さらに、種々の機能に対する増殖因子の作用を同じくアレルギー性炎症細胞である好酸球との比較を通して明らかにすることを目的としたものであり、以下の結果を得ている。

1. 細胞外のアポトーシス制御機構が好塩基球と好酸球で極めて類似していることが示された。好酸球アポトーシスを抑制する IL-3, IL-5, GM-CSF は好塩基球に対してもそのアポトーシスを強く抑制した。また、好酸球と好中球のアポトーシスはグルココルチコイドにより対照的に制御されているが、好塩基球のアポトーシスは好酸球と同様にグルココルチコイドにより強く抑制された。また、好塩基球は好酸球と同程度の Fas を発現していたが、Fas を介する好塩基球アポトーシスの誘導は好酸球と同様に軽微であった。一方、好塩基球アポトーシスの細胞内制御については好酸球と異なっている可能性が推測された。好塩基球に優位に発現し、IL-3 によってその発現が制御される Bcl-2 が好塩基球のアポトーシスにとっては重要と考えられた。しかしながら、好塩基球のアポトーシスの細胞外制御機構が好酸球とほぼ一致している事実は、アレルギー性炎症組織における両細胞の寿命が連動している可能性を強く示唆した。

2. 好塩基球と好酸球の活性化マーカーが重複することが示された。好酸球の活性化マーカーとして知られていた CD69 の発現が、*in vitro* にて IL-3 により好塩基球表面に誘導されることが明らかになった。特に、好酸球と同様、好塩基球 CD69 はアレルギー性炎症局所（気管支喘息患者の BALF 中）において、その発現が増加していた。好塩基球 CD69 は、*in vitro* のみならず、*in vivo* においても活性化マーカーとして有用であることが見出された。

3. 好塩基球と好酸球の種々の機能に対する IL-3, IL-5, GM-CSF の作用を比較したところ、好塩基球での作用強度 ( $ED_{50}$ ) は、 $IL-3 > IL-5 = GM-CSF$ 、好酸球では、 $IL-5 = GM-CSF > IL-3$  の順であった。好塩基球と好酸球の種々の機能における IL-3, IL-5, GM-CSF の作用強度は、それぞれの受容体発現レベルによって決定されることも明らかになった。好塩基球は好酸球に比べ、100 倍の IL-3 受容体を発現し、IL-3 が好塩基球に最も重要、またある意味では特異的なサイトカインであることが示された。

以上、本論文を通じ、アレルギー性炎症細胞である好塩基球と好酸球の相違と類似点がより一層明らかになった。本研究により、これら 2 つの細胞の制御という新しい視点よりアレルギー性炎症を考えることが重要であることが示唆された。本研究は、アレルギー疾患の病態解明及び新たな治療戦略の開発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。