

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 于 澎

微小血管の透過性は炎症反応の重要な要素のひとつであるが、本研究はこの透過性を制御しているシグナリング伝達を解明することを目的としている。はじめに、マウス腸間膜 *in vivo* モデルにおいて、炎症のメディエーターである血小板活性化因子 PAF (Platelet-activating factor) を局所投与することによって、血管の透過性が亢進することを確認した。次に MAPK (Mitogen activated protein kinase) のスーパーファミリーのうち、p42/44 (ERK1/2) や p38 MAPK が、また protein tyrosine kinases (PTKs) のなかで Src family tyrosine kinases が PAF による血管透過性亢進を司るシグナリング経路に関与するかどうかを検討した。高分子トレーサーとして FITC-dx 70 を使用し、蛍光生体顕微鏡でとりこんだ腸間膜の画像上で任意に細静脈を含む部位を選んで、コンピューターにて interstitial integrated optical intensity (IOI) を測定し、微小循環の透過性を定量化した。コントロール群は PAF のみを腸間膜に局所投与したもので、これと PAF 投与前後にわたって MAPK 阻害薬 (AG126 or SB203580) または Src キナーゼ阻害薬 (PP2) のいずれかを併用した群とで透過性の変化を比較した。さらに、同様の *in vivo* モデルで PAF 投与前後の腸間膜脂肪織を採取し、ERK1/2 および p38 MAPK の活性化の時間的経過を Western Blotting 法により検討した。以上の結果、

1. コントロール群において、PAF 投与後著明な微小循環透過性の亢進がみられた。

2. この PAF による透過性の亢進は、ERK1/2 の阻害剤である AG126 によって、有意に抑制された。
3. 同様に PAF による透過性の亢進は、p38 MAPK の阻害剤である SB203580 でも、有意に抑制された。
4. PAF 投与前に ERK1/2 はすでに活性化されており、PAF 投与後 40 分でさらに有意に活性が増強されていた。
5. p38 MAPK は PAF 投与前には活性化されておらず、PAF 投与後すみやかに(10 分後より)活性化されていた。
6. PAF による透過性の亢進は、PTK のひとつである Src キナーゼの阻害剤 PP2 によって、有意に抑制された。

これらの結果より、ERK1/2, p38 MAPK 及び Src family tyrosine kinases は、in vivo で PAF による微小循環透過性の亢進をつかさどるシグナリング経路に関与することが強く示唆された。本研究はこれまで十分に解明されていない in vivo で微小循環透過性に関与する PAF のシグナリング経路の解明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。