審査の結果の要旨

氏 名 加藤 順

本研究は気管支喘息の気道リモデリングのうち、基底膜下の線維化において重要な役割を果たしていると考えられるシステイニル・ロイコトリエン(CysLTs)の、肺線維芽細胞への作用を明らかにするため、組織の線維化の過程で重要なステップとされる遊走と、線維芽細胞による創傷治癒・線維化のモデルとして考えられているコラーゲンゲル・コントラクションにおける CysLTs の効果の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

- 1. フローサイトメトリー及び免疫染色による解析の結果、正常ヒト肺線維芽細胞 (NHLF) においてシステイニル・ロイコトリエンレセプターtype I (CysLT1)が発現していることが初めて示された。
- 2. Boyden chamber technique を用いた遊走実験の結果、CysLTs は単独では chemotaxis も chemokinesis も惹起しなかった。しかし、LTD4はヒトファイブロネクチン(HFn)に対する NHLF の chemotaxis を増強する効果をもつことが示された。LTC4、LTE4は LTD4と比較して効果が弱かった。
- 3. LTD₄はNHLFのHFnによる chemotaxis ばかりでなく chemokinesis にも遊走増強効果を示した。
- 4. LTD₄の chemotaxis 増強効果は、特異的 CysLT1 拮抗薬である Prunlukast により打ち 消されたため、CysLT1 を介した作用であると考えられた。同様に、百日咳毒素処理 した NHLF では LTD₄の chemotaxis 増強効果は消失したため、この効果は百日咳毒素 に感受性の G 蛋白を介していると考えられた。
- 5. コラーゲンゲル・コントラクションに対しては、LTD4の効果は明らかでなかった。

以上より、本論文は肺線維芽細胞に CysLT1 が発現していることを初めて示し、さらに LTD_4 が、CysLT1 を介して、喘息における重要な遊走因子である HFn による NHLF の遊走を増強することを明らかにした。本研究は、未だ明らかになっていない CysLTs による気管支喘息の気道リモデリング成立機序の一部を説明しうるものであり、学位の 授与に値するものと考えられる。