

論文審査の結果の要旨

氏名 北浦 次郎

本論文は一章からなり、IgE による FcεRI の凝集を介したマスト細胞の活性化について述べられている。長年多くの研究者により培われてきた IgE とマスト細胞の活性化に関する研究成果と近年報告された新知見に基づき、問題点と疑問点を呈示し、自らの研究結果を踏まえて仮説を立て実験により証明することで新しい概念を構築している。新たに生じた課題に対しても従来と異なる手法で研究を進め FcεRI を介するマスト細胞活性化機序を解明している。

従来の考え方によると、マスト細胞の活性化には二段階、抗原曝露により産生する特異的な IgE がマスト細胞上の FcεRI に結合する段階（感作）とその後抗原が IgE を介して FcεRI を架橋凝集する段階（刺激）が必要である。ところが、論文提出者を含む研究グループおよび別の研究グループが単量体 IgE による新しい生理的な機能（IgE がマスト細胞のアポトーシスを抑制する効果）を同時に発表するに至り、定説に対する修正が迫られた。一方で、両研究グループの解析結果には多くの相違点が認められたため、この研究分野における一時的な混乱が生じた。本論文では、これまでの研究結果を統合的に理解するために重要な概念が示されている。すなわち、IgE は単独でも FcεRI を凝集できること、その凝集力の強さによって IgE は異なる作用を示すこと、IgE は大別するとサイトカイン産生能の強弱によって highly cytokinergic (HC) IgE と poorly cytokinergic (PC) IgE に分けられること、が証明されている。本論文は IgE に関する定説を覆し IgE の多様性と機能を明らかにした点が第一に評価される。

次に本論文は、活性化したマスト細胞の機能が（HC あるいは PC）IgE 単独や IgE と抗原など刺激の種類や濃度によって大きく異なることを証明した上で、刺激による FcεRI 凝集の強さがマスト細胞機能を規定するという概念を呈示している。さらに、その評価系として FcεRI の internalization 速度に注目してマスト細

胞機能との相関性を示している。刺激の強さによって **FcεRI** のシグナル伝達が異なり細胞機能が変わるという結論は、従来のアレルギー治療において見逃されてきたが今後の創薬においては留意すべきであり、高い評価に値する。

本論文で実施されている実験の精度は高くその結果の解釈と考察は的確であり導かれている結論には新奇性を有すると判断する。また、この分野の研究の進歩に大きく寄与したと考えられる。

なお、本論文は、Asai Koichi, Fu-Tong Liu, Attila Mocsai, Mindy Tsai, Stephen J. Galli, Jinming Song, B. George Barisas, Clifford A. Lowell, Yamamoto-Maeda Mari, Wenbin Xiao, Kawakami Yuko, Kawakami Toshiaki との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。