

学 位 論 文 審 査 要 旨 公開審査日 2016 年 2 月 24 日（水）

報告番号：甲 第 1681 号		氏名： 沼田 貴史	
論文審査 担当者	主査 教授 横須賀 忠 印	副査 教授 河島 尚志 印	
		副査 教授 宮澤 啓介 印	
<p>審査論文の題目： IL-33 promotes ICAM-1 expression via NF-κB in murine mast cells （肥満細胞は IL-33 刺激によって NF-κB を介して ICAM-1 を発現する）</p> <p>著 者： Takafumi Numata, Tomonobu Ito, Tatsuo Maeda, Chizu Egusa, and Ryoji Tsuboi</p> <p>掲載誌： Allergology International (in press, 2016)</p>			
<p>論文要旨：</p> <p>肥満細胞上の接着分子 ICAM-1 の発現における IL-33 の役割を、骨髓由来培養肥満細胞（BMMCs）を用いた <i>in vitro</i> 実験系と IL-33 耳介局注 <i>in vivo</i> マウスモデルにより検討した。</p> <p>その結果、転写および蛋白発現の双方において、IL-33 刺激による肥満細胞の ICAM-1 発現上昇を認めた。一方、IgE 架橋刺激による肥満細胞の脱顆粒は、IL-33 刺激による影響はなかった。シグナル伝達阻害剤を用いた実験から、IL-33 刺激による ICAM-1 の発現上昇は、NF-κB 経路の活性化が必須であった。<i>in vitro</i> 実験系において、プレート被覆した ICAM-1 リガンド LFA-1 への IL-33 刺激による接着性上昇が認められ、さらに、IL-33 の耳介局注による皮膚組織中の肥満細胞上 ICAM-1 の上昇が確認された。このことから、皮膚炎症局所における IL-33 の放出が、肥満細胞に直接作用し、ICAM-1 の発現上昇を介して何らかの皮膚免疫応答に寄与する可能性が示唆された。</p> <p>審査過程：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IL-33 による ICAM-1 mRNA の一過性上昇の機序に関する質問に対し、妥当な回答が得られた。 2. リアルタイム PCR 法とそのコントロール分子に関して、適切に回答した。 3. IL-33 刺激に対する ICAM-1 と LFA-1 との反応性の違いにつき、論理的な理由付けができた。 4. 肥満細胞の識別に関して c-kit 等のマーカーの妥当な使用法が示された。 5. ICAM-1 のフローサイトメトリー解析データの表記に改善の意を示した。 6. ICAM-1 発現上昇における IL-33 刺激と IgE 刺激との相違点につき、真摯な回答が得られた。 7. マウス耳介 HE 染色の病理組織像を適確に説明できた。 8. IL-33 耳介局注モデルにおける自然リンパ球の関与を論理的に説明できた。 9. 本実験モデルの臨床応用につき有望な可能性を示せた。 10. IL-33 存在下での皮膚炎症性病変における樹状細胞と T 細胞との関与を論理的に説明できた。 <p>価値判定：</p> <p>本研究は、分子生物学および実験動物学的手法を用いて、肥満細胞の細胞接着性という観点から、皮膚免疫応答における IL-33 の生理機能を明らかにしたものであり、アレルギー性皮膚炎や慢性皮膚炎症疾患に対する分子標的治療薬開発へ貢献するものと考えられ、学位論文としての価値を認める。</p>			