氏名	伊 藤 英 進
授与した学位	博　　士
専攻分野の名称	医　　学
学位授与番号	博甲第　２４６５号
学位授与の日付	平成15年3月25日
学位授与の要件	医学研究科外科系外科学第一専攻 （学位規則第4条第1項該当）
学位論文題目	EFFECT OF HISTAMINE ON INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1 EXPRESSION AND PRODUCTION OF INTERFERON-γ AND INTERLEUKIN-12 IN MIXED LYMPHOCYTE REACTION STIMULATED WITH INTERLEUKIN-18 （IL-18刺激したMLRにおけるICAM-1の発現およびIFN-γとIL-12の産生に対するヒスタミンの効果）
論文審査委員	教授　中山　睿一　教授　谷本　光音　教授　西﨑　和則

学位論文内容の要旨

IL-18 は、IFN-γ誘導因子として知られ、また、単球上の ICAM-1 の発現を誘導する。臓器移植後の急性拒絶反応において、血漿 IL-18 値の上昇が報告されている。本研究では、臓器移植後の急性拒絶反応の *in vitro* モデルとして、Mixed Lymphocyte Reaction (MLR) における IL-18 の効果とそれに対するヒスタミンの抑制効果について検討した。MLR における単球上の ICAM-1 の発現に対するヒスタミンの効果を FACS 解析し、IFN-γおよび IL-12 の産生を ELISA 法で測定した。単球上の ICAM-1 の発現は、IL-18 で刺激することによって、濃度依存的かつ時間依存的に著明に増強された。ICAM-1 の発現増強に伴い、IFN-γと IL-12 の産生は著明に増加した。IL-18 刺激した MLR における ICAM-1 の発現とサイトカインの産生を、ヒスタミンは濃度依存的に抑制した。一方、IL-18 非刺激 MLR では、ヒスタミンの抑制効果を認めなかった。ICAM-1 の発現およびサイトカインの産生に対するヒスタミンの作用は、選択的 H_2 作用薬が模倣し、また、H_2 拮抗薬によって阻害され、H_1 および H_3 拮抗薬には阻害されなかった。同種移植の拒絶反応には、IFN-γの産生の増加が関与していると報告されているので、将来の臓器移植におけるヒスタミンの免疫抑制療法としての有用性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、IL-18 を添加したリンパ球混合培養における ICAM-1 分子の発現増強および IFN-γ、IL-12 サイトカインの分泌におけるヒスタミンの抑制効果を明らかにしたものである。この結果は、同種免疫応答におけるヒスタミンの免疫抑制剤としての効果を示唆する重要な知見であり、価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。