

氏名	大 森 昌 子
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 2404号
学位授与の日付	平成14年3月31日
学位授与の要件	医学研究科病理系病理学(一)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Monochloramine inhibits the expression of e-selectin and intercellular adhesion molecule-1 induced by TNF- α through the suppression of NF- κ B activation in human endothelial cells (モノクロラミンによるヒト血管内皮細胞のNF- κ Bを介するTNF- α 誘発性細胞接着分子発現の抑制)
論文審査委員	教授 西堀 正洋 教授 梶谷 文彦 教授 佐々木 順造

学位論文内容の要旨

オキシダントがサイトカインにより誘導される細胞接着分子の発現に、様々な影響を与えることが報告されている。我々は活性化された好中球に由来するクロラミンがTNF- α によって誘発される血管内皮細胞の細胞接着分子に与える影響について検討した。ヒト臍帯静脈内皮細胞をモノクロラミンで前処置し、TNF- α 刺激後の e-selectin および intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) の発現を測定した。TNF- α 単独刺激では、何れの接着分子にも著明な発現増加がみられたが、モノクロラミンで前処置すると有意な発現の抑制が認められた。その抑制効果はモノクロラミン濃度依存性であったが、効果の持続は8時間と一過性で可逆性であった。また、モノクロラミンはTNF- α により誘導されたNF- κ Bの活性化を同様の時間経過で抑制し、それはI κ Bのリン酸化と分解の抑制を伴っていた。以上のことから、モノクロラミンは、NF- κ Bの活性化を抑制することによって細胞接着分子の発現を抑制すると考えられる。クロラミンは、血管内皮細胞の接着分子発現を修飾することによって、白血球の遊走を negative feedback により調節している可能性が示された。

論文審査結果の要旨

本研究は、活性化好中球が産生するオキシダントのNH₂Clが、TNF- α によって惹起されるヒト臍帯静脈内皮細胞のE-selectinとICAM-1発現に対する効果について検討した研究である。その結果NH₂Clによる血管内皮細胞の無血清下20分間処置は、TNF- α 誘発性E-selectinとICAM-1発現を濃度依存的に抑制することが明らかにされた。接着分子発現制御のシグナル解析において、NH₂Cl処理によるI κ B- α のリン酸化と分解反応の抑制がウエスタンブロット法で証明され、また核抽出標本を用いた活性化NF- κ Bのオリゴヌクレオチド結合ゲルシフトアッセイで、活性化NF- κ Bの減少が証明された。NH₂Cl処理によって細胞内総及び還元型グルタチオン濃度に変化はなかった。以上の結果から、NH₂Clは転写因子NF- κ Bの抑制を介してE-selectinとICAM-1発現を抑制する可能性が示唆された。本研究は好中球が産生するオキシダントNH₂Clの炎症反応における役割を解析した意義ある研究である。

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。