

氏名	高橋 克史
授与した学位	博士
専攻分野の名称	工学
学位授与番号	博甲第2366号
学位授与の日付	平成14年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生物資源科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Studies on the actions of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 in inflammatory reactions involving neutrophils (好中球が関与する炎症反応に対する $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 の作用に関する研究)
論文審査委員	教授 大森 斉 教授 酒井 裕 教授 山田 秀徳

学位論文内容の要旨

$1,25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 ($1,25(OH)_2D_3$) は好中球遊走因子インターロイキン-8 (IL-8) の産生抑制作用を持つことが知られており、好中球を主体とする病態に対する治療薬となる可能性がある。実際、敗血症あるいは慢性閉塞性気道疾患の動物モデルにおいて、 $1,25(OH)_2D_3$ が有効であることが報告されているが、その詳細なメカニズムは明らかにされていない。

そこで、本研究では、好中球が関与する炎症反応に対する $1,25(OH)_2D_3$ の役割を明らかにする目的で、1. ヒト末梢血における $1,25(OH)_2D_3$ の IL-8 産生抑制作用の解析、2. $1,25(OH)_2D_3$ のヒト末梢血由来好中球に対する作用の探索を行った。

ヒト末梢血全血培養系において、 $1,25(OH)_2D_3$ は IL-1 β で誘導される IL-8 産生を強く抑制することを明らかにした。この IL-8 産生は主として単球由来であったが、単核球画分を分離培養した場合にはこの抑制作用は減弱した。そこで更に、各細胞画分を分離し、IL-8 産生抑制作用の比較を行ったところ、この作用には赤血球の存在が必要であることが明らかとなった。

次に、好中球に対する $1,25(OH)_2D_3$ の直接作用の有無を検討した。まず、精製された好中球には単球と同等のビタミン D レセプターが発現、機能している事を明らかにした。更に、好中球に対する $1,25(OH)_2D_3$ の作用を探索するために、リポ多糖刺激好中球において、 $1,25(OH)_2D_3$ により発現が変化する遺伝子をディファレンシャルディスプレイ法により検索した。得られた遺伝子群のうち、trappin-2 はエラスターゼの阻害物質として知られており、好中球において炎症性刺激により誘導されることを初めて見出した。そしてその発現は $1,25(OH)_2D_3$ により、IL-1 β を介して抑制されることが示唆された。

以上より、 $1,25(OH)_2D_3$ は血中における IL-8 産生を抑制することで好中球の遊走を抑制するだけでなく、直接好中球に作用して炎症反応を制御する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究では、好中球が関与する炎症反応に対する $1\alpha,25\text{-dihydroxyvitamin D}_3$ ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) の役割を明らかにする目的で、1. ヒト末梢血における $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の IL-8 産生抑制作用の解析、2. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ のヒト末梢血由来好中球に対する作用の解析を行っている。ヒト末梢血全血培養系において、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は IL- 1β で誘導される IL-8 産生を強く抑制することを明らかにした。この IL-8 産生は主として単球由来であり、この作用には赤血球の存在が必要であることが明らかとなった。また、精製された好中球には単球と同様のビタミン D レセプターが発現し、機能している事を明らかにした。更に、好中球に対する $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の作用を探索するために、リポ多糖刺激好中球において、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ により発現が変化する遺伝子をディファレンシャルディスプレイ法により検索した。得られた遺伝子群のうち、trappin-2 はエラスターゼの阻害物質として知られており、好中球において炎症性刺激により誘導されることを初めて見出した。その発現は $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ により、IL- 1β を介して抑制されることも示唆された。

以上のように本研究は、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の好中球に対する新規な炎症抑制作用を明らかにしたものであり、このビタミンの免疫調節剤としての可能性を示唆するものである。したがって本研究は博士論文としての要件を十分満たしていると考えられる。