

氏名	松 永 哲 彦
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第1503号
学位授与の日付	平成8年3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Studies on augmentation by sodium butyrate of the interleukin-4-induced class switch to C ϵ in lipopolysaccharide-stimulated murine splenic B lymphocytes (酪酸ナトリウムによるBリンパ球インターロイキン4誘導性 C ϵ クラススイッチ増強作用に関する研究)
論文審査委員	教授 山本 格 教授 亀井 千晃 教授 篠田 純男 教授 中島 利勝 教授 丹羽 皓二

学位論文内容の要旨

気管支喘息などの即時型アレルギー疾患には、イムノグロブリンE (IgE)、特に抗原 (アレルゲン) 特異的 IgE が中心的な役割を果たしており、その産生調節の解明はアレルギー治療に大きく寄与すると考えられる。先に山本らにより、乳脂肪中にエステル体として含まれる炭素数4の飽和脂肪酸である酪酸が、リポ多糖刺激マウス脾細胞インターロイキン4 (IL-4) 誘導性 IgE 産生を IL-4 依存的に著しく増強することが報告されている。本研究では、酪酸の IgE 産生増強機構、及び *in vivo* での IgE 産生応答に対する作用を調べた。酪酸は IL-4 の作用発現のカイネティクスには影響を与えず、IgE mRNA、IgE 産生細胞や表面 IgE 鎖発現細胞を増加させた。一方、B 細胞増殖に対しては若干抑制的であり、細胞死には無影響であった。また、抗原刺激による特異的 IgE 産生には無影響であった。IL-4 は B 細胞の抗体遺伝子再構成による IgE へのクラススイッチを誘導することが知られている。酪酸はクラススイッチに関与する germline IgE mRNA を増強し、さらに再構成の生じた遺伝子領域由来の PCR 産物を増加させたことから、酪酸の作用は IL-4 誘導性のクラススイッチの増強によるものであることが明らかになった。次に、酪酸と同様にヒストンデアセチラーゼ阻害作用を有するトリコスタチン A に IgE 産生増強作用を見出し、酪酸の IgE 産生の増強作用と本酵素の阻害との関連性を示唆した。興味深いことに *in vivo* においては、酪酸投与により卵白アルブミン(OVA)抗原感作マウス血清中の OVA 特異的 IgE の力価の低下を観察した。

本研究により、乳脂肪中の低級脂肪酸のひとつである酪酸が、IL-4 誘導性 IgE クラススイッチを増強することが明らかになり、酪酸により増強された非特異的な IgE が、抗原特異的な IgE と競合することによって、そのアレルギー誘導活性を減弱させることが示された。IgE によって IgE を制するという、全く新しい概念に基づくアレルギー疾患治療薬としての酪酸の開発、応用が期待される。

論文審査結果の要旨

即時型アレルギー発症におけるIgEの役割に関しては膨大な知見が蓄積されている。しかしながら、抗原特異的IgEと非特異的（ポリクローナル）IgEの共存下で、アレルギーの発症がどのように制御されるかについては不明である。当教室では、マウスBリンパ球を用いインターロイキン4誘導性ポリクローナルIgE産生が酪酸によって増強されることを見出している。

申請者は、酪酸がIL-4誘導性IgE産生の増強作用のみならず、IgE産生細胞の増加、さらにはIgEmRNAの発現増強作用、B細胞表面IgE鎖発現細胞の増加作用を示すこと、さらに、免疫グロブリンクラススイッチに関連したgermline Cε mRNAや、再構成の生じた遺伝子領域由来のPCR産物を増強することを見出した。これらの結果から、酪酸は免疫グロブリン・クラススイッチを介し、IL-4誘導性ポリクローナルIgE産生を増強していることが実証された。

さらに、申請者は、そのメカニズムを追求し、酪酸の上記作用にはヒストンアセチラーゼの阻害に基づく、ヒストン蛋白の高アセチル化が関与していることを示唆した。その結果、ヒストンデアセチラーゼの特異的阻害剤であるトリコスタチンAにクラススイッチ促進作用のあることを見出した。申請者は以上の成績を応用し、in vivoにおいて酪酸投与が血中非特異的ポリクローナルIgEレベルを上昇させるにも拘わらず、卵白アルブミン誘導性特異的IgEのレベルを減少させ、その結果アレルギー反応を抑制できることを示した。この様に本研究により、申請者はポリクローナルIgE誘導により特異的IgEを制するというアレルギー制御に関して全く新しい概念を樹立した。よって、本研究は学位論文に値するものであることを認める。