

氏名	鐘 鳴
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 2078 号
学位授与の日付	平成12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)
学位論文の題目	ポリクローナル IgE 及びその誘導剤の NK 細胞活性化とそのメカニズムの解析
論文審査委員	教授 山本 格 教授 亀井千晃 教授 山本重雄

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

I型アレルギー患者ではNK細胞活性が高いこと、また、健常人のNK細胞活性は血清中IgE量の増加に伴って上昇することなどが報告されている。このことはI型アレルギー患者生体がNK細胞の活性化環境を作れること、あるいはNK細胞活性化がIgE値の上昇と何らかの関連性を有することを示唆している。当研究室ではIgE産生調節因子の検索中に酪酸がIL-4誘導性のIgE産生を特異的に促進させることを明らかにしてきた。そこで、本研究では精製ポリクローナルIgEおよび酪酸ならびポリクローナルIgE誘導剤としてアスカリス(ASC)を用いてNK活性への影響およびそのメカニズムの検討を行った。

酪酸は*in vitro*及び*in vivo*においてマウス脾臓NK細胞障害活性を有意に促進し、また、*in vitro*ではIL-2およびIFN- γ と相乗的にNK細胞を活性化することが示された。一方、ASCは*in vitro*でNK細胞活性に影響しないが、*in vivo*ではNK細胞活性を促進し、また、酪酸とASCとの相乗作用も見られた。

酪酸はポリプロナールIgE産生を誘導し、またASC誘導性IgE産生を著しく促進した。一方、酪酸とASC投与マウス血清(NAS)は*in vitro*でIL-2またはIFN- γ 誘導性NK障害活性を有意に促進することが分かった。また、NASの作用がanti-IgE mAbの添加によって抑制されたことから、そのNK活性促進作用がIgEと関連することが示唆された。更に、ポリクローナルIgEはIL-2またはIFN- γ 誘導性NK障害活性を有意に促進することが明らかとなった。

NK細胞の腫瘍細胞殺傷効率を規定する因子としては、細胞内顆粒の産生(PerforinやGranzymeなどを含む)、細胞表面の活性化レセプターやFasリガンドの発現、NK細胞の増殖と維持が考えられる。ポリクローナルIgEはIL-2またはIFN- γ 誘導性PerforinとFasLのmRNA発現を有意に促進し、IL-2誘導性NK細胞増殖を促進することを示した。

これらの結果はI型アレルギー患者生体のNK細胞活性増強にはIgEを介したシグナルが関与していることを示唆している。

論文審査結果の要旨

鼻炎、喘息、アトピーなどのI型アレルギー患者は正常人に比べ癌に罹りにくいという疫学調査がある。これらの患者ではアレルゲン特異的IgEレベルが高いと云う他に、腫瘍破壊活性を有するNK細胞活性が高いこと、また、健常人のNK細胞活性は血清中IgE量の増加に伴って上昇することなどが報告されている。このことはI型アレルギー患者生体がNK細胞の活性化環境を作れること、あるいはNK細胞の活性化とIgE値の上昇との間に何らかの関連性があることを示唆している。

当研究室では酪酸がポリクローナルIgE誘導の促進作用のあることを見いだしている。そこで申請者は既知のポリクローナルIgE誘導剤であるブタ回虫抽出液と酪酸、および精製ポリクローナルIgEを用いて、IgEのNK活性へ与える影響とそのメカニズムについての検討を行った。

酪酸は*in vitro*及び*in vivo*においてマウス脾臓NK細胞障害活性を有意に促進し、また、*in vitro*ではIL-2およびIFN- γ 誘導性NK細胞活性を相乗的に増強することが示した。一方、ASCは*in vitro*でNK細胞活性に影響しないが、*in vivo*ではNK細胞活性を促進し、また、酪酸とASCとの相乗作用も認めた。酪酸はポリクローナルIgE産生を誘導し、またASC誘導性IgE産生を著しく促進した。一方、酪酸とASC投与マウス血清(NAS)は*in vitro*でIL-2またはIFN- γ 誘導性NK障害活性を有意に促進することが分かった。また、NASの作用がanti-IgE mAbの添加によって消失したことから、そのNK活性促進作用はIgEに基づくことが示唆された。そこで、精製ポリクローナルIgEを用いてIL-2またはIFN- γ 誘導性NK障害活性に与える影響につき調べ、ポリクローナルIgEはこれを有意に促進すること、また、IgE存在下ではIL-2またはIFN- γ 誘導性NK細胞活性化作用がIL-4で抑制されないことを明かにした。これらの結果は、正常な状況下ではNK活性を負に制御しているIL-4が、アレルギー患者生体ではIL-4の負の制御が解除されていることが示唆しており、IL-2やIFN- γ 誘導性のNK活性が高く維持されている仕組みの一端が明らかにされた。

NK細胞の腫瘍細胞殺傷効率を規定する因子としては、細胞内顆粒の産生(PerforinやGranzymeなどを含む)、細胞表面の活性化レセプターやFasリガンドの発現、NK細胞の増殖と維持が考えられる。申請者は本研究でポリクローナルIgEはIL-2またはIFN- γ 誘導性PerforinとFasLのmRNA発現を有意に促進し、IL-2誘導性NK細胞増殖を促進することを示した。

以上の知見は、「I型アレルギー患者のがん罹患率が非アレルギー患者に比べて低い」という疫学的調査をNK細胞活性と血中IgE濃度との関連性において明らかにしたものであり、また、ポリクローナルIgEが新しい機作のがん免疫療法剤として開発できる可能性のあることを示した意義は大きい。よって、本論文は博士論文に値するものと認める。