

氏名	横 山 稜
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 号
学位授与の日付	平成16年9月30日
学位授与の要件	医学研究科生理系薬理学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Inducible Histamine Protects Mice from <i>P. acnes</i> -primed and LPS-Induced Hepatitis through H ₂ -Receptor Stimulation (誘導性ヒスタミンはH ₂ 受容体刺激を介して <i>P. acnes</i> -LPS誘発性肝炎からマウスを保護する)
論文審査委員	教授 白鳥 康史 教授 小熊 恵二 助教授 益岡 典芳

学位論文内容の要旨

本稿では、*P. acnes*-LPSによって誘発されるマウスの致命的な肝傷害に対して保護作用を示すヒスタミンの重要な役割について、HDC^{-/-}、H₂R^{-/-}マウスおよびそれぞれの野生型マウスを用いて明らかにした。*P. acnes*によるプライミング後にLPSを投与すると肝臓でヒスタミン合成酵素であるHDC活性が上昇し、ヒスタミンとテレメチルヒスタミンのレベルも著明に上昇した。クッパー細胞/マクロファージの一部がHDC陽性反応を示した。ファモチジン処置した野生型マウスは肝傷害の増悪と著明な生存率の低下を示したが、*d*-クロルフェニラミン処置では変化は認められなかった。HDC^{-/-}マウスは同量の*P. acnes*-LPSによってさらに重篤な肝炎と高い致死性を示し、ヒスタミンの皮下注射により著しい回復傾向を示した。免疫組織化学によって肝実質細胞のアポトーシスに対するヒスタミンの保護作用が確認された。結果としてヒスタミンは、肝臓におけるIL-18およびTNF- α の発現を抑制し、IL-18、TNF- α 、IL-12、IFN- γ 、IL-6サイトカインの血漿レベルを低下させたと考えられる。これらの知見からクッパー細胞/マクロファージにおいて、内因性に産生されたヒスタミンはH₂受容体刺激を介してエンドトキシン誘導性劇症肝炎病態における、過剰な自然免疫応答を抑制する極めて重要な役割を担っているものと考えられる。

論文審査結果の要旨

P. acnes-LPSによって誘発されるマウスの致命的な肝障害に対して保護作用を示すヒスタミンの役割について、HDC^{-/-}、H₂R^{-/-}マウスおよびそれぞれの野生型マウスを用いて解析した。*P. acnes*投与後にLPSを投与すると肝臓でHDC活性の上昇とヒスタミンとテレメチルヒスタミンのレベルが上昇した。クッパー細胞/マクロファージの一部がHDC陽性反応を示した。ファモチジン処置した野生型マウスは肝障害の増悪と著名な生存率の低下を示した。HDC^{-/-}マウスは*P. acnes*-LPSによって重篤な肝炎と高い致死性を示し、ヒスタミンの皮下注射により著しく改善した。ヒスタミンは、肝臓におけるIL-18およびTNF- α の発現を抑制し、IL-18、TNF- α 、IL-12、IFN- γ 、IL-6サイトカインの血漿レベル低下と関連していた。

クッパー細胞/、マクロファージにおいて、内因性に産生されたヒスタミンはH₂受容体刺激を介してエンドトキシン誘導性劇症肝炎病態における、過剰な自然免疫応答を抑制する役割を担っている。

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。