

氏名	山 脇 均
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 4323 号
学位授与の日付	平成21年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Hyaluronan receptors involved in cytokine induction in monocytes (低分子ヒアルロン酸によるサイトカイン誘導とヒアルロン酸レセプター)
論文審査委員	教授 岩月 啓氏 教授 竹居 孝二 准教授 小阪 淳

#### 学位論文内容の要旨

炎症病変において低分子ヒアルロン酸が増加し炎症を引き起こすことが知られている。まず、低分子ヒアルロン酸刺激によりヒト末梢血単核球細胞(PBMC)から炎症性サイトカインであるIL-6およびMCP-1が濃度と時間依存性に産生されることを確認した。PBMC表面のヒアルロン酸レセプターはCD44およびTLR4が強く発現していた。抗CD44中和抗体を添加すると、低分子ヒアルロン酸刺激によるPBMCからのIL-6およびMCP-1の産生は共に抑制された。TLR4変異マウス、CD44欠損マウス共にヒアルロン酸刺激による単核球細胞からのIL-6の産生は減少していた。P38の阻害剤は両マウスにおけるIL-6産生を完全に抑制したが、ERK阻害剤はCD44欠損単核球細胞でのみIL-6の産生を抑制した。以上よりCD44とTLR4はヒアルロン酸刺激PBMCにおいて共にサイトカイン産生に関係するが、その細胞内情報伝達系などはそれぞれ固有のメカニズムを有することが分かった。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、低分子ヒアルロン酸がCD44およびTLR4を介して、ヒト末梢血単核球細胞(PBMC)から炎症性サイトカインであるIL-6およびケモカインのMCP-1産生を亢進させることを証明した。低分子ヒアルロン酸は、PBMCのCD44発現を亢進させ、IL-6とMCP-1 mRNAを増加させ、CD11b発現増強とともに活性化マーカーCD40、CD80が高発現し、フィブロネクチンあるいはコラーゲン処理したdishへの固着能を亢進させた。CD44欠損マウスとTLR4変異マウスでは、低分子ヒアルロン酸刺激効果は減弱していた。低分子ヒアルロン酸によるシグナル伝達にはp38、ERKが重要であることをリン酸化抗体を用いて証明し、各阻害薬で確認した。

本研究は、低分子ヒアルロン酸の炎症誘発機序について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

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。