

氏名 大谷 悠介
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 6973 号
学位授与の日付 2024 年 3 月 25 日
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻
(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 Connective tissue mast cells store and release noradrenaline
(結合組織型肥満細胞は Noradrenaline を貯蔵、放出する)

論文審査委員 教授 鶴殿平一郎 教授 大内淑代 准教授 山田浩司

学位論文内容の要旨

全身の粘膜や結合組織に存在する肥満細胞は、多種多様な生理活性分子を合成、放出することが知られている。本研究では、結合組織型肥満細胞の集団が、Noradrenaline (NA) を貯蔵、放出することを見出した。NA を貯蔵する細胞は、野生型マウスの皮膚、乳腺、消化管、気管支、胸腺、膵臓の結合組織で主に同定されたが、肥満細胞を欠損した KitW^{sh}/W^{sh} マウスでは見られなかった。また骨髄由来の肥満細胞を用いた *in vitro* 実験において、NA は肥満細胞では合成されず細胞外から Oct3 を介して取り込まれ、イオノマイシン刺激により、放出された。さらに電子顕微鏡による分析から、NA は肥満細胞の分泌顆粒に貯蔵され、そこから放出されることも示唆された。これらの結果から、結合組織型肥満細胞は、NA を体性組織に貯蔵、放出することにより、NA 濃度の調節に関与している可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

組織機能は交感神経シナプスから分泌されるノルアドレナリン (NA) によって厳密にコントロールされている。しかし、シナプスが希薄な部位での NA の作用機構は不明である。本研究では免疫組織化学染色法を用いて、皮膚、乳腺、消化管、肺、胸腺、膵臓の結合組織で NA を貯蔵する細胞を見出した。肥満細胞欠損マウスでは NA 貯蔵の像が見られないことから責任細胞は肥満細胞であること、プロテアーゼである mMCP-4 を発現していることから結合組織型肥満細胞である事を突き止めた。NA は肥満細胞で合成されるのではなく、OCT3 依存性に外部から取り込まれて顆粒内に貯蔵され、イオノマイシン刺激で放出された。電顕像でもこの様子が確認された。

本研究は、結合組織型肥満細胞が NA を貯蔵、放出することにより組織濃度を調節している可能性を示しており、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。