

氏 名	長尾 圭
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 7187 号
学位授与の日付	2025 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Ligand-independent function of $\beta 2$ -adrenergic receptor affects IgE-mediated Ca^{2+} influx in mast cells (アドレナリン $\beta 2$ 受容体はリガンド非依存的にマスト細胞の IgE 誘導性カルシウム流入を促進する)
論文審査委員	教授 竹居孝二 教授 阪口政清 教授 久保田 聡

学位論文内容の要旨

I 型アレルギー炎症における主要な責任細胞の一つであるマスト細胞はイムノグロブリン E (IgE) / アレルゲン (Ag) 誘導性シグナルを介してサイトカイン (Tumor Necrosis Factor α (TNF α) 等) を産生し、炎症を引き起こす。マスト細胞の IgE/Ag 誘導性サイトカイン産生能はアドレナリン $\beta 2$ 受容体 (Adrb2) をアゴニスト刺激することで抑制されることが報告されている。しかし、本研究において、マスト細胞の Adrb2 はアゴニスト非存在下において IgE/Ag 誘導性 TNF α 産生量を増強させていることを発見した。そのメカニズムを検証したところ、リガンド非依存的な Adrb2 のシグナルは IgE 誘導性 Ca^{2+} 流入量を促進していることを突き止めた。すなわち、マスト細胞では Adrb2 アゴニスト存在下では IgE/Ag 誘導性 TNF α 産生能を抑制するが、非存在下ではむしろ増強させていることがわかった。

論文審査結果の要旨

I 型アレルギー反応において、マスト細胞に免疫グロブリン E (IgE) / アレルゲン (Ag) 複合体が結合すると、マスト細胞内への Ca^{2+} 流入を引き起こし、Tumor Necrosis Factor α (TNF α) 等のサイトカイン、ケミカルメディエーターが放出され、炎症を引き起こす。マスト細胞は $\beta 2$ -アドレナリン受容体 (Adrb2) をもち、Adrb2 アゴニスト刺激によってマスト細胞の IgE/Ag 誘導性サイトカイン産生能が抑制されることが報告されている。しかし、Adrb2 の役割については明らかにされていなかった。本研究において申請者は、Adrb2 ノックアウトマウスから単離した骨髄由来のマスト細胞を用いて、サイトカイン放出における Adrb2 の関与を調べた。その結果、Adrb2 を発現するマスト細胞では、Adrb2 アゴニスト非存在下において IgE/Ag 誘導性 TNF α 産生量を増強させていることを発見した。さらに、この細胞において IgE/Ag 誘導性 Ca^{2+} 流入が促進していることを突き止めた。これらの結果から、マスト細胞は Adrb2 アゴニスト非依存性の新規機構によって活性化されることが強く示唆された。本研究はアレルギーの機構に関する重要な知見を得た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。