

氏名	黒 木 慶 一 郎
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 号
学位授与の日付	平成16年9月30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	β 2-adrenergic Receptor Stimulation-induced Immunosuppressive Effects Possibly through Down-regulation of Co-stimulatory Molecules, ICAM-1, CD40 and CD14 on monocytes (β 2アドレナリンレセプター活性化による単球細胞上の ICAM-1/CD40/CD14発現低下を介した免疫抑制誘導機序の 解析)
論文審査委員	教授 中山 睿一 教授 保田 立二 助教授 野口 雄司

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

β 2-adrenergic receptor(β 2-AR) agonists の単球における各種接着因子の発現、サイトカイン産生、並びに T cell proliferation に対する影響を検討した。

材料はヒト末梢血単核球(Peripheral blood mononuclear cell:PBMC)を用い、

lipopolysaccharide(LPS)で刺激し、フローサイトメトリー(FACS)、ELISA法、

$[^3\text{H}]$ -thymidine uptake法でそれぞれ解析した。 β 2-AR agonists(noradrenalin/adrenalin/Isoproterenol) は単球細胞膜上の CD14/ICAM-1/CD40発現を抑制し、この抑制効果は selective β 2-AR antagonist(butoxamine) によって消去され、

selective β 2-AR agonists(salbutamol/terbutaline)は同様の抑制効果を示した。また、 β 2-AR agonistsは炎症性サイトカインである tumor necrosis factor- α (TNF- α)産生を濃度依存性に抑制し、この抑制効果は β 2-AR antagonistによって消去され、 β 2-AR agonists は同様の抑制効果を示した。T cell proliferation についても、 β 2-AR 刺激を介して抑制されることが明らかにされた。

これらのことは、交感神経終末から内因性に産生される catecholamineが β 2-AR 刺激を介した免疫抑制作用を示すことを示唆し、この免疫抑制作用は単球における

costimulatory molecules である ICAM-1/CD40 発現抑制による二次的な T cell の活性抑制であると推定される。本研究によって、神経免疫関連の分子学的な連関の一面が解明されたと考える。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、 β 2 アドレナリンレセプター (AR) 活性化による単球細胞上の各種接着因子の発現に及ぼす影響を検討したものである。この結果、 β 2AR 活性化により、LPS 刺激による単球細胞膜上の CD14、ICAM-1、CD40 分子の発現上昇が抑制されることを明らかにした。 β 2AR 活性化による免疫分子発現の変化は、神経系と免疫系の関係を示唆する重要な知見であり、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。