

氏 名	居場 嘉教
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博乙第4031号
学位授与の日付	平成17年 3月25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)
学位論文の題目	マスト細胞の病変部位における集積およびその役割に関する研究
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 山本 格 教授 土屋 友房

学位論文内容の要旨

マスト細胞は、全身のあらゆる臓器に存在しており、IgE 依存性即時型アレルギー反応における最も重要なエフェクター細胞として知られている。しかしながら、アレルギー反応以外の役割に関しては、未だ不明な点が多い。本研究では2つの異なる動物疾患モデルを用いて、マスト細胞の病変部位における集積およびその役割について検討した。

まず、デキストラン硫酸（DSS）誘発大腸炎の自然治癒過程におけるマスト細胞の役割について検討した。ラットに4% DSSを11日間自由飲水させることによって大腸炎を誘発し、その後 DSS 溶液を水と交換した。DSS 誘発大腸炎の自然治癒過程において、病変部位に集積した粘膜型マスト細胞は長期間消失せずに存在しており、それらはほとんど脱顆粒していなかった。このことから、病変部位に集積したマスト細胞が組織修復に関与している可能性が考えられた。

次に、組織修復におけるマスト細胞の役割を明らかにするために、マウス皮膚創傷治癒モデルを用いて検討した。マスト細胞欠損（W/W^v）マウスおよびその対照（+/+）マウスの背部に直径1 cmの皮膚全層欠損創を作製し、創傷治癒過程における両マウス間の違いについて調べた。創傷の開口部は上皮の再生によって縮小し、両マウスの縮小過程に違いは見られなかった。+/+マウスにおいて、マスト細胞は創傷治癒過程の後期に、再生皮膚の正常皮膚との境界付近に集積していたが、W/W^vマウスの正常皮膚および再生皮膚にマスト細胞は見られなかった。これら集積したマスト細胞は、再生皮膚における matrix metalloprotease (MMP)-2 および MMP-9 の変化に関与していなかったが、再生皮膚の水分含量調節およびコラーゲン線維の再構築に関与していることが明らかになった。

以上の成績から、マスト細胞は病変部位に集積し、再生組織の再構築に関与していると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は、病変部位に集積したマスト細胞の役割を明らかにする目的で行われた。まず、ラットを用いてデキストラン硫酸により誘発される大腸炎におけるマスト細胞の挙動について検討した。その結果、デキストラン硫酸誘発大腸炎の病変部位において、粘膜型マスト細胞が脱顆粒していること、およびその自然治癒過程上において病変部位に集積したマスト細胞が、組織修復に関与している可能性を見出した。

次に、マスト細胞の組織修復における役割を明らかにするために、マウス皮膚創傷治癒モデルを用いて検討した。その結果、本モデルでもマスト細胞は創傷治癒過程の後期に集積することが明らかとなった。この集積は、マスト細胞欠損マウスでは観察されなかった。また、創傷治癒過程において発現することが知られている matrix metalloproteinase はマスト細胞欠損マウスおよびその野生型マウスで違いは見られなかった。しかし、マスト細胞欠損マウスでは再生皮膚の水分含量が低く、ヒドロキシプロリン量が高いことが明らかとなった。従って、創傷治療過程において、マスト細胞は、水分含量の調節およびコラーゲン線維の再構築に関与していることが判明した。

本研究は、病変部位におけるマスト細胞の役割を検討したものであり博士（薬学）の学位に値すると判断した。