

氏名	ハヤシ 林 殿 宣
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2738 号
学位授与の日付	平成 24 年 9 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Role of Histamine and Its Receptor Subtypes in Stimulation of Conjunctival Goblet Cell Secretion (結膜杯細胞分泌に対するヒスタミンとその受容体サブタイプの役割)
主論文公表誌	Investigative ophthalmology & visual science 第 53 巻 第 6 号 2993-3003 頁 2012 年
論文審査委員	(主査) 教授 飯田 知弘 (副査) 教授 吉原 俊雄, 丸 義朗

論文内容の要旨

〔目的〕

ムチンは涙液の粘液層を形成しており、眼表層の涙液安定性を保つために大切な役割を担っていることが知られている。結膜杯細胞からのムチン分泌はアセチルコリン、VIP、ロイコトリエン (B4, C4, D4, E4)、プロスタグランジン D により促進されることが近年報告されている。ヒスタミンは、眼炎症の主なメディエーターの 1 つであり、ヒスタミンおよびその受容体が結膜杯細胞分泌に及ぼす影響を調べた。

〔対象および方法〕

ラットおよびヒト結膜杯細胞を RPMI で培養した。培養杯細胞をホモジナイズし、分離 RNA を RT-PCR 法、分離蛋白質をウェスタンブロット法を用いて、ヒスタミン受容体サブタイプ (H1-H4) の存在を同定した。これらの受容体の局在部位をラット結膜組織、ラットおよびヒト培養結膜杯細胞を用いて、免疫染色法で同定した。ヒスタミン、H1-H4 受容体に特異的な作動薬あるいは拮抗薬で培養杯細胞を刺激し、分泌された高分子糖複合体は酵素結合レクチン吸着アッセイ (ELLA) で測定した。

〔結果〕

ヒスタミン刺激は杯細胞分泌を濃度および時間依存性に増加させた。4つのヒスタミン受容体はラット結膜組織、培養ラットおよびヒト杯細胞にて全て確認された。培養ラット杯細胞を個々のヒスタミン受容体に特異的な作動薬で刺激した結果、H1=H3>H4>H2の順に分泌が促進された。一方、個々のヒスタミン受容体に特異的な拮抗薬を用いた結果、H2とH3のヒスタミン刺激に伴う杯細胞分泌は抑制されたが、H1とH4は抑制されなかった。

〔考察〕

4つのヒスタミン受容体が結膜杯細胞で機能していることがわかったが、それぞれの受容体は MAPK 経路や PI3K 経路など異なるシグナル伝達経路を介し、細胞内カルシウムや cAMP の活性に関与していることから、杯細胞分泌にどのような経路が関わっているか、今後追求する必要がある。

〔結論〕

ラットとヒト結膜杯細胞はヒスタミンの作用対象であり、ムチン分泌を促進した。4つのヒスタミン受容体はラットとヒト結膜杯細胞に存在し、ラット結膜杯細胞ではそれらが機能していることを確認した。全てのヒスタミン受容体は結膜杯細胞の分泌において重要な役割を担っていることが示唆された。

論文審査の要旨

ムチンは涙液の粘液層を形成しており、眼表層の涙液安定性を保つために大切な役割を担っている。本論文は、

ヒトおよびラット培養結膜杯細胞を用いてヒスタミンおよびその受容体が結膜杯細胞のムチン分泌に及ぼす影響を研究したものである。

RT-PCR 法, ウェスタンブロット法, そして免疫染色法を用いて培養杯細胞および結膜組織における H1-H4 ヒスタミン受容体サブタイプの存在が同定された。また, ヒスタミンおよび各ヒスタミン受容体サブタイプに特異的な作動薬が培養結膜杯細胞よりムチンの分泌を促進することが確認され, 各ヒスタミン受容体に特異的な拮抗薬を用いた結果, H2 と H3 受容体のヒスタミン刺激に伴う杯細胞分泌が抑制されることが確認された。

本研究により全てのヒスタミン受容体は結膜杯細胞の分泌において重要な役割を担っていることが示され, 今後の臨床応用に向けて新たな知見をもたらした優れた研究である。

18

氏名	リー 李	シャオ ベイ 曉 北
学位の種類	博士 (医学)	
学位授与の番号	乙第 2739 号	
学位授与の日付	平成 24 年 9 月 21 日	
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)	
学位論文題目	Poor graft outcome in recipients with de novo donor-specific anti-HLA antibodies after living related kidney transplantation (生体腎臓移植の手術後にドナー特異的な抗 HLA 抗体を新生する移植患者に対する移植腎生着率と拒絶反応に関する研究)	
主論文公表誌	Transplant international 第 21 巻 第 12 号 1145-1152 頁 2008 年	
論文審査委員	(主査) 教授 田邊 一成 (副査) 教授 新田 孝作, 内潟 安子	

論文内容の要旨

〔目的〕

抗体関連型拒絶反応は臓器移植後の大きな問題として広く認識されている。この研究では移植後に新たに産生される抗 HLA 抗体 (de novo 抗体) と移植腎の生着成績および拒絶反応の発症率の関係について調べた。

〔対象および方法〕

今回の研究の対象患者は東京女子医科大学泌尿器科にて生体腎臓移植を受けた患者 87 名である。すべての患者において移植前および移植後 6 ヶ月の時点で panel reactive antibody assay (PRA 検査) と移植腎生検を施行した。抗体関連型拒絶反応の発症率, ドナー特異性, 移植腎の予後および de novo 抗体の産生時期に関して後ろ向き検討を加えた。

〔結果〕

全 87 例における腎臓移植の前後における de novo 抗体の推移は以下のものであった。1 群, 陰性→陰性 (N/N; 47 例, 54%) 2 群, 陽性→陽性 (P/P; 15 例, 17%) 3 群, 陽性→陰性 (P/N; 12 例, 14%) 4 群, 陰性→陽性 (de novo 抗体) (N/P; 13 例, 15%)。Luminex を用いた解析により, de novo 抗体を認めた 4 群の 13 例の中で 5 例 (38%) がドナー特異的な抗体であり, 残りの 8 例 (62%) はドナー非特異的な抗体であった。de novo ドナー特異的な抗体を認めた 5 例中 4 例には激しい抗体関連型拒絶反応を認め, 臨床的に大量の蛋白尿を認めた。移植腎の 5 年生着率は, de novo 抗体を認めた 4 群では 69% と他の 3 群との間で統計学的に有意差を持って悪かった (P=0.009)。

〔考察〕

生体腎臓移植の手術後に新生 de novo 抗体を産生する患者では, 抗体関連型拒絶反応を発症し, 5 年生着率は