

## 審査の結果の要旨

氏名 沖俊彦

本研究は、これまで血小板特異的と考えられてきたインテグリン $\alpha$ IIb $\beta$ 3 が、マスト細胞に高発現することをはじめて見出し、その接着性およびマスト細胞の機能に対する影響について解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マウス骨髄由来マスト細胞 (BMMC) におけるインテグリン分子の FACS 解析にてこれまで報告のあった $\alpha$ 4、 $\alpha$ 5、 $\alpha$ V、 $\beta$ 1、 $\beta$ 2、 $\beta$ 3に加え、血小板特異的なインテグリン $\alpha$ IIb鎖が高レベルに発現していることが示された。またインテグリン $\alpha$ IIbの発現はマウス腹腔マスト細胞 (PMC) でも確認され、粘膜型及び結合組織型からなるマスト細胞の全てに発現していることが示された。一方マウス T 細胞、B 細胞、顆粒球、マクロファージといった細胞では、インテグリン $\alpha$ IIbの発現は認められず、また骨髄からマスト細胞をつくる過程で Fc $\epsilon$ RI<sup>+</sup>/c-kit<sup>+</sup>の細胞群とともに、インテグリン $\alpha$ IIbを高発現する群が増加した。以上の結果から巨核球・血小板以外でのインテグリン $\alpha$ IIbの高発現はマスト細胞に限られることが示された。さらに、インテグリン $\alpha$ IIbの発現制御に関与する GATA-1、GATA-2、FOG-1、NF-E2、SCL、Fli-1、Gfi-1b、AML1/RUNX1 等の巨核球・血小板の分化にかかわる転写因子の発現も RT-PCR により BMMC に発現していることが認められ、マスト細胞と巨核球の分化が非常に近い関係にあることが示された。
2. マスト細胞におけるインテグリン $\alpha$ IIb $\beta$ 3の接着性について、インテグリン $\alpha$ IIb $\beta$ 3のリガンドとして知られる FB、vWF、VN、そしてコントロールとしてマスト細胞では主にインテグリン $\alpha$ 5 $\beta$ 1のリガンドとして知られるフィブロネクチン (FN) をコーティングしたプレート上でマスト細胞の接着を解析したところ、IgE+特異抗原、monomeric IgE、SCF、トロンビン、Mn<sup>2+</sup>等の刺激により、全てのリガンドへのマスト細胞の接着が認められた。さらに各種阻害抗体を使用した解析により、FB ではほぼ 100%インテグリン $\alpha$ IIb $\beta$ 3が、VN ではほぼ 100%インテグリン $\alpha$ V $\beta$ 3が、そして vWF では双方のインテグリンが同程度に接着に関与することが示された。このことから、マスト細胞上のインテグリン $\alpha$ IIb $\beta$ 3は FB、vWFをリガンドとした接着分子として機能することが証明された。
3. インテグリン $\alpha$ IIb $\beta$ 3を介した接着がマスト細胞の機能に与える影響について、FB をコートしたプレートもしくはチャンバーを使ってマスト細胞の遊走、増殖、生存、サイトカイン産生を解析した。その結果 SCF によるマスト細胞の遊走や増殖が増強すること、SCF 及びトロンビン等の刺激によって産生される IL-6 量が増加することが示された。同時にこの増強効果が抗インテグリン $\alpha$ IIb $\beta$ 3抗体により、完全に阻害されることが確認された。

以上本論文はマスト細胞において、これまで血小板特異的に発現しているとされてきたインテグリン $\alpha$ IIb $\beta$ 3が高レベルに発現しており、接着分子として機能することを明らかにし、さらにこのインテグリンを介した接着により、マスト細胞機能が増強されることを示したものである。本研究はこれまで血小板のみに発現し、止血・血液凝固に関する機能のみが

注目されてきた接着分子が、マスト細胞上で接着分子として機能を持ち、マスト細胞の関与する反応を制御することを示した点で、生物学的にも臨床的にも意義深いと考えられた。この結果はアレルギー反応等マスト細胞の関与する疾患のメカニズムの解明だけでなく、その予防・治療法開発の面でも重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。