

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	齋藤 怜
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Increase of tissue factor expression on the surface of peripheral monocytes of patients with chronic spontaneous urticaria (慢性蕁麻疹患者における末梢血単球の組織因子の発現増強)			
論文審査担当者			
主査	教授	保田 朋波流	印
審査委員	教授	杉山 英二	
審査委員	准教授	田中 友加	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>蕁麻疹の皮疹は局限した膨疹ないし紅斑で一般的に痒痒を伴い、皮膚マスト細胞、好塩基球から放出されるヒスタミンをはじめとするケミカルメディエーターが、局所の血管や神経に作用し症状を引き起こすと考えられている。慢性蕁麻疹は、自発的な膨疹ないし紅斑の出没が6週間以上続く病型で、マスト細胞の脱顆粒を引き起こすメカニズムには不明な点が多い。かねてより慢性蕁麻疹と凝固能異常との関わりが指摘されており、重症慢性蕁麻疹患者では血中Dダイマー、FDPが上昇している、抗凝固薬であるワーファリンやナファモスタットが一部の患者に奏効するという報告は、血液凝固系が慢性蕁麻疹の症状誘発に深く関わることを示している。申請者の共同研究者らは、これまでにいくつかの toll-like receptor (TLR) アゴニストやサイトカインが、ヒスタミンと相乗的に作用してヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells; HUVECs) の組織因子発現を増強させ外因系を駆動すること、さらに活性化した第X因子(Xa)や第II因子(IIa; トロンビン)がHUVECsの細胞間隙を開大させることを見出した。本研究では、血液中の主たる組織因子発現細胞である単球について、血管内皮細胞の透過性亢進に及ぼす作用を検討した。</p> <p>慢性蕁麻疹患者79名、健常コントロール10名より末梢血単球を採取した。この単球の組織因子のmRNA発現量と、細胞膜におけるTFタンパク発現量を、それぞれリアルタイムPCR、フローサイトメトリを用いて検出した。また、その組織因子の外因系凝固駆動能をACTICHROME® TF assayで、HUVECsの細胞間隙の変化をインピーダンスセンサーにより定量した。ACTICHROME® TF assayでは第Xa因子特異的に分解される基質の蛍光量を、インピーダンスセンサーでは電極上の細胞接着面積を反映する交流電流に対するインピーダンスをiCellgenceを用いて測定した。</p> <p>慢性蕁麻疹患者の末梢血単球では組織因子のRNA発現量、タンパク発現量ともに健常人と比べ有意に上昇していた。健常人の末梢血単球をTLRアゴニストで刺</p>			

激すると、TLR 1,2,4,5 アゴニストは組織因子発現を増強し、TLR 3,6,7,8,9 アゴニストでは変化が見られなかった。一方、ヒスタミンによる刺激は単球の組織因子発現を増強せず、TLR 1,2,4,5 アゴニストの作用に対する増強効果も見られなかった。TLR 4 アゴニストであるリポポリサッカライド (LPS) で刺激した単球は、外因系凝固経路を活性化した。さらに、LPS 刺激した単球は、血漿存在下で HUVECs の細胞間隙を開大させた。これらの反応はヒスタミン非依存性に誘発された。

IgE およびそのレセプターの活性化は皮膚マスト細胞の脱顆粒を引き起こし、慢性蕁麻疹の病態に関わることが知られている。また、血中にはその他のマスト細胞活性化因子が存在することも報告されているが、これらの因子がマスト細胞の存在する皮膚組織へと移動するためには血漿成分が血管外へ漏出する必要がある。本研究で明らかにした、単球による外因系凝固反応の亢進と、それに次ぐ血管内皮細胞の透過性亢進は、これらの因子の組織内への移動をもたらし、皮膚マスト細胞からの多量のヒスタミンならびに血管作動性物質の放出による膨疹形成の引き金となり得る。これまで慢性蕁麻疹と慢性的な細菌感染の関連が指摘され、特にヘリコバクターピロリ菌の除菌が一部の慢性蕁麻疹の寛解をもたらすことが多数のグループから報告されてきた。本研究で用いた TLR アゴニストのうち、グラム陰性菌由来の LPS、FLA-ST は特に強い効果を示したことから、抗ヒスタミン薬による治療に抵抗する難治性の慢性蕁麻疹の病態には、ヘリコバクターピロリ菌をはじめとするグラム陰性桿菌が関わる可能性も考えられる。

以上の結果から、本論文は、慢性蕁麻疹に関わる新たな病態を解明し、従来の治療に抵抗性の慢性蕁麻疹への治療開発の可能性を証明した点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が齋藤怜に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。