

氏名	藤 井 誠
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2587号
学位授与の日付	平成15年3月31日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学(二)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Association of immunoglobulin G Fc receptor II with tyrosine kinases in a human basophilic leukemia cell line, KU812F (ヒト好塩基球性白血病細胞株KU812Fにおけるimmunoglobulin G Fc receptor II (Fc γ RII)とチロシンキナーゼとの関連に関する検討)
論文審査委員	教授 西堀 正洋 教授 中山 睿一 教授 岩月 啓氏

学位論文内容の要旨

ヒト好塩基球はアレルギー疾患において重要な役割を果たしており、高親和性 IgE receptor (Fc ϵ RI) の刺激によりヒスタミン遊離・ロイコトリエン合成等が惹起されることが知られているものの、低親和性 IgG receptor である Fc γ RII の役割については不明な点が多い。そこで我々は、ヒト好塩基球性白血病細胞株 KU812F を用い、Fc γ RII を介する刺激伝達系へのチロシンキナーゼの関与について検討した。その結果、Fc γ RII 刺激による細胞内 Ca 濃度上昇にチロシンキナーゼが関与し、さらに刺激後早期に、膜貫通型受容体に構造的に結合し重要な役割を果たしているといわれる Lyn、Syk のチロシンリン酸化が認められることが明らかとなった。他細胞系の Fc receptor 群との相同性から、本知見が、好塩基球における Fc γ RII の機能の解析に寄与する可能性が示唆されるが、これに関してはさらに検討が必要と考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は、ヒト好塩基球性白血病細胞株 KU812F を用いて、低親和性 IgG 受容体である Fc γ RII の役割について Fc γ RII シグナルトランスダクションを解析することによって検討したものである。その結果、Fc γ RII の架橋による活性化で、細胞内 Ca²⁺ の持続的上昇が観察され、この上昇は、非特異的 Tyrosine kinase 阻害薬である genistein により、濃度依存的に抑制された。さらに、Fc γ RII の架橋後、蛋白質チロシンリン酸化が生じることが、anti-phosphotyrosine 抗体を用いた Westernblot 法で明らかにされた。検出蛋白質には、53,56,72 kDa のサイズの蛋白質が含まれていた。Genistein の添加は、これら3種類の蛋白質チロシンリン酸化も抑制した。分子サイズから、3種類の蛋白質は Lyn (53, 56 kDa), Syk (72 kDa) であることが推定されたので、anti-Lyn および anti-Syk 抗体を用いて免疫沈降を行ない、沈殿蛋白質を anti-phosphotyrosine 抗体で検出したところ、Lyn (53, 56 kDa), Syk (72 kDa) のリン酸化が確認された。同様に Syn の基質になることが知られている PLC- γ 1 のリン酸化も確認された。以上の結果から、ヒト好塩基球性白血病細胞株 KU812F では Fc γ RII の架橋活性化により、蛋白質チロシンリン酸化依存的な細胞内 Ca²⁺ の持続的上昇と Lyn (53, 56 kDa), Syk (72 kDa)、PLC- γ 1 のリン酸化が惹起されることが結論された。Fc γ R シグナルトランスダクションを解析した本研究は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。