

氏名	張 繼 勇
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 4213 号
学位授与の日付	平成22年 9月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Histamine inhibits adhesion molecule expression in human monocytes, induced by advanced glycation end products, during the mixed lymphocyte reaction (ヒトリンパ球混合培養反応における、AGE誘導性接着分子発見、サイトカイン産生、リンパ球増殖に対するヒスタミンの抑制効果の検討)

論文審査委員 教授 松川 昭博 教授 榎野 博史 准教授 松浦 栄次

学位論文内容の要旨

Posttransplant diabetes mellitus (PTDM) is a frequent complication among transplant recipients. Ligation of advanced glycation end products (AGEs) with their receptor (RAGE) on monocytes/macrophages play a role in the diabetes complications. The enhancement of adhesion molecule expression on monocytes/macrophages activates T-cells, reducing allograft survival. In the previous study, we found that, among four distinct AGE subtypes (AGE-2/AGE-3/AGE-4/AGE-5), AGE-2 and AGE-3 selectively induced the expressions of intracellular adhesion molecule, cytokine production and lymphocyte proliferation during human mixed lymphocyte reaction (MLR). This study was designed to study the role of histamine in the actions of AGEs during MLR. Histamine concentration-dependently inhibited the action of AGE-2 and AGE-3. The actions of histamine were antagonized by an H₂-receptor antagonist, famotidine, and mimicked by H₂/H₄-receptor agonists, dimaprit and 4-methylhistamine. The effects of histamine were reversed by a protein kinase A (PKA) inhibitor, H89, and mimicked by a dibutyryl cAMP (dbcAMP) and an adenylate cyclase activator, forskolin. These results indicated that histamine inhibited AGE-2- and AGE-3-induced expressions of adhesion molecule, cytokine production and lymphocyte proliferation via H₂-receptors and the cAMP/PKA pathway.

論文審査結果の要旨

移植後の血糖コントロール不全(移植後糖尿病)では Advanced glycation end-product (AGEs) は上昇し、マクロファージ依存性に組織を傷害する。申請者らは、AGE2 と AGE3 は単球とリンパ球の相互作用を増強して免疫反応を増幅すること、ヒスタミンは AGE2 と AGE3 の活性を抑制すること、を示してきた。本研究では、リンパ球混合培養反応 (MRL: mixed lymphocyte reaction) 系を用いて AGE-2 あるいは AGE3 誘導による種々の免疫反応へのヒスタミンの効果を検討した。その結果、ヒスタミンは AGE-2 および AGE-3 による単球の ICAM-1、B7.1、B7.2 と CD40 の発現を減少させ、MRL での IFN γ 産生とリンパ球増殖反応を濃度依存性に抑制した。これらは H₂-receptor を介した反応であることを示した。さらに、この反応は PKA 抑制剤により消失したことから、cAMP/PKA 経路依存性であることを証明した。糖尿病患者での病態との関連には乏しいものの、ヒスタミンの抗炎症作用機序を明らかにした点は評価できる。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。