

氏名	田村 竜二
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4107 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	EFFECT OF $\beta$ 2-ADRENERGIC RECEPTOR AGONISTS ON INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE (ICAM)-1, B7, AND CD40 EXPRESSION IN MIXED LYMPHOCYTE REACTION (リンパ球混合試験における Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)、B7 および CD40 発現に対する アドレナリン $\beta$ 2 受容体作用薬の効果)
論文審査委員	教授 中山 睿一 教授 松川 昭博 助教授 山村 昌弘

#### 学位論文内容の要旨

臓器移植後の急性拒絶反応において、血清 IL-18 値が上昇することが臨床的に確認されている。また、ヒトリンパ球混合試験 (Mixed lymphocyte reaction assay: MLR) は、*in vitro* で allo-reactivity を評価する方法であるので、MLR の系に IL-18 を添加した系:IL-18(+)MLR は、*in vitro* における acute rejection model と規定し得る。この IL-18(+)MLR 系を用いて、各種アドレナリン受容体 (adrenergic receptor:  $\beta$ 2-AR) 作用薬 (agonist) が拒絶反応を制御するか否かを検討した。評価方法は、(1) 単球 (抗原提示細胞: antigen presenting cell; APC) 上の各種接着分子である ICAM-1/B7.1/B7.2/CD40/CD40L 発現を FACS 解析し、(2) Th1 cytokine である IFN- $\gamma$ /IL-12 産生を ELISA 法で測定し、(3) リンパ球の増殖活性をトリチウム ( $^3\text{H}$ ) thymidine の取り込みで測定した。その結果、 $\beta$ 2-AR agonist のみが ICAM-1/CD40 発現、並びに IFN- $\gamma$ /IL-12 産生を抑制するとともに、IL-18(+)MLR の系におけるリンパ球増殖活性を有意に抑制した。以上より、 $\beta$ 2-AR の活性化は単球の接着分子発現の抑制と 2nd signal の抑制に連なり、さらに、T cell の活性化の抑制、即ち、細胞性免疫 (Th1 shift) の制御を招来することが明らかとなった。従って、 $\beta$ 2-AR agonists は拒絶反応を制御し、FK506/CsA の容量を減少させることによって、臨床的に看過できない calcineurin inhibitor の副作用を減少させる可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、リンパ球混合試験における単球の接着分子発現に及ぼす、アドレナリン受容体作用薬の効果を検討したものである。その結果、 $\beta$ 2 アドレナリン受容体アゴニストは、接着分子 ICAM-1 および CD40 の発現並びに IFN- $\gamma$ 、IL-12 の産生を抑制することを明らかにした。この知見は、 $\beta$ 2 アゴニストの免疫抑制剤として作用を示唆しており、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。