

# “ The relation between histamine-forming enzyme, histidine decarboxylase, and mast cell

## 〒

著者	? 霞
号	29
学位授与番号	278
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/36435">http://hdl.handle.net/10097/36435</a>

氏名(本籍)： 吳 霞

学位の種類： 博士(歯学) 学位記番号： 歯博第278号

学位授与年月日： 平成16年3月25日 学位授与の要件： 学位規則第4条第1項該当

研究科・専攻： 東北大学大学院歯学研究科(博士課程) 歯科学専攻

学位論文題目： “The relation between histamine-forming enzyme, histidine decarboxylase, and mast cell”

(ヒスタミン合成酵素の誘導とマスト細胞との関連性)

論文審査委員： (主査) 教授 笹野 高嗣

教授 篠田 壽 教授 高田 春比古

## 論文内容要旨

背景と目的：炎症やアレルギー反応においてヒスタミン(H)を供給する細胞は、組織ではマスト細胞、血液では好塩基球であり、これらの細胞はHをプールし、抗原刺激によりHを遊離することがよく知られている。一方、1960年代のはじめ、SchayerらはHはH合成酵素の histidine decarboxylase (HDC) の誘導(HDCの新たな合成)によっても供給されることを明らかにし、Kahlsonらは感作動物への抗原チャレンジが種々の組織にHDCを誘導することを1966年に報告している。私達の研究グループでは既に、炎症性サイトカインのIL-1, TNF, IL-12, IL-18がマウスの種々の組織にHDCを誘導することを明らかにしたが、最近、マスト細胞は lipopolysaccharide (LPS) や抗原たんぱくの刺激によりIL-1やTNFを産生・遊離することが報告されている。このことから、LPSや抗原刺激によるHDC誘導にIL-1やTNFの産生を介してマスト細胞が関与する可能性がある。そこで本研究においては、マウスでのLPSによるHDC誘導および感作マウスでの抗原チャレンジによるHDC誘導におけるマスト細胞の関与を検討した。

方法：研究に広く用いられるBALB/cマウス, WBB6F1 (B-W/+ x C57BL/6-W<sup>v</sup>/+) のW/W<sup>v</sup> (マスト細胞欠損) と+/+ (マスト細胞正常) にLPSを投与(実験1), または、卵白アルブミン(OVA)で感作したこれらのマウスにOVAを投与(実験2)し、血液および種々の組織でのHDC活性とH量を比較した。

結果：実験1においては、HDC誘導において上記3種のマウスに本質的な差は検出されず、HDC誘導によるHの増加が検出された。実験2においては、マスト細胞欠損マウスでのHDC誘導は他のマウスに比べ、顕著に低値を示した。しかし、BALB/cと+/+でのHDC誘導に各組織でのHDC誘導とマスト細胞の量(H量と対応)との間に関連性はみられなかった。また、実験2ではH遊離とそれに遅れてHDC誘導が起こるため、組織や血液でのH量はマウスの種類と組織でそれぞれ異なる変化を示した。

結論と考察：以上の結果より以下の結論を得た。①LPSによるHDCとHの産生においては、マスト細胞の

関与（貢献度）は検出し得る程ではない。②OVA チャレンジによる HDC 誘導の調節において、マスト細胞は重要である。③いずれの実験系においても、HDC を誘導する細胞はマスト細胞ではない。以上の結論から、H はマスト細胞のみならず非マスト細胞からも HDC 誘導を介して供給され、炎症・免疫応答に関与するものと思われる。

## 審査結果要旨

炎症やアレルギー反応において重要な役割を担うヒスタミン(H)を供給する細胞は、組織ではマスト細胞、血液では好塩基球であることがよく知られているが、ヒスタミン合成酵素の histidine decarboxylase (HDC) の誘導によってもヒスタミンが供給されることが明らかとなり、感作動物への抗原チャレンジが種々の組織に HDC を誘導することが報告されている。最近、マスト細胞は、lipopolysaccharide (LPS) や抗原たんぱくの刺激により IL-1 や TNF を産生・遊離することが報告され、IL-1, TNF など炎症性サイトカインがマウス種々の組織に HDC を誘導することが明らかとなった。このことから、LPS や抗原刺激による HDC 誘導に IL-1 や TNF を介してマスト細胞が関与する可能性がある。このような背景から、本研究は、マウスでの LPS による HDC 誘導および感作マウスでの抗原チャレンジによる HDC 誘導におけるマスト細胞の関与を検討したものである。実験方法として、BALB/c, WBB6F1 の W/W<sup>v</sup> (マスト細胞欠損) と +/+ (マスト細胞正常) に LPS を投与、または卵白アルブミン (OVA) で感作、チャレンジし、血液および種々の組織での HDC 活性とヒスタミン量を比較している。この結果、①HDC 誘導において上記 3 種のマウスに本質的な差は検出されず、HDC 誘導によるヒスタミンの増加が検出されたこと、②W/W<sup>v</sup> での HDC 誘導は、他のマウスに比べ顕著に低値を示したが、BALB/c と +/+ に各組織での HDC 誘導とマスト細胞の量 (ヒスタミン量と対応) との間に関連性はみられなかったこと、③ヒスタミン遊離とそれに遅れて HDC 誘導が起こるため、組織や血液でのヒスタミン量はマウスの種類と組織でそれぞれ異なる変化を示したこと、以上が明らかとなった。これらの結果から、①LPS による HDC 誘導とヒスタミンの産生において、マスト細胞の関与は検出し得る程ではないこと、②OVA チャレンジによる HDC 誘導の調節にマスト細胞は重要であること、③いずれの実験系においても HDC 誘導細胞はマスト細胞ではないことが明確に示され、ヒスタミンはマスト細胞のみならず非マスト細胞からも HDC 誘導を介して供給され、炎症・免疫応答に関与することが明らかとなった。

本研究は感染による炎症やアレルギー反応に対して、非マスト細胞由来のヒスタミンが関与する可能性を示唆するものであり、今後の炎症薬理学および臨床薬理学の発展に大きな貢献を果たすものと考えられる。よって本論文は博士 (歯学) の学位授与に値すると認める。