

氏名	岩 藤 浩 典
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3663号
学位授与の日付	平成13年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第5条第2項該当)
学位論文題目	Differential cytokine response in host defense mechanisms triggered by gram-negative and gram-positive bacteria: roles of gabexate mesilate, a synthetic protease inhibitor (グラム陰性桿菌・陽性球菌起因性の生体防御機構におけるサイトカイン反応の差異：蛋白分解酵素阻害剤 gabexate mesilate使用の意義)
論文審査委員	教授 小熊 恵二 教授 西堀 正洋 教授 谷本 光音

学位論文内容の要旨

グラム陰性桿菌の構成成分 lipopolysaccharide (LPS) およびグラム陽性球菌由来のスーパー抗原 Staphylococcal enterotoxin B (SEB) 添加による、末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cells; PBMCs) のサイトカイン産生を検討した。さらに、LPS/SEB 刺激 PBMCs におけるサイトカイン産生に対する蛋白分解酵素阻害剤 gabexate mesilate の効果を検討した。LPSは、炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18、IFN- γ) と抗炎症性サイトカイン (IL-1RA、IL-10、sTNF-R2) 両方の産生を有意に増強した。対照的に、SEBは、Th-1型のサイトカイン (IL-2、IFN- γ) の産生のみを増強した。LPS と SEB は異なったサイトカイン産生を誘導したことから、グラム陰性桿菌・陽性球菌感染における生体反応の差異が示唆された。また、gabexate mesilate はLPS刺激によるTNF- α /IL-18産生を有意に減少させたが、SEBによるサイトカイン産生には影響を及ぼさなかった。さらに、自然免疫系の認識蛋白である Toll-like receptor (TLR-2/4) の発現における gabexate mesilate の効果を検討したところ、gabexate mesilate は、LPS/SEB刺激 PBMCsにおけるTLR-2/4の発現には影響を及ぼさなかった。従って、LPS刺激によるTNF- α /IL-18産生のgabexate mesilate による抑制は、TLR-2/4 を介したものでなく、NF- κ B活性化の抑制と、サイトカイン前駆物質の活性化抑制を介するものであることが推定された。

論文審査結果の要旨

本研究では、まず、大腸菌のリポ多糖 (LPS) と黄色ブドウ球菌の産生する腸管毒素 B (SEB) を、ヒトの末梢血単核球 (PBMC) に作用させ、各種サイトカインの産生を酵素抗体法 (ELISA) で、また Toll-like receptor (TLR) -2 と 4 の mRNA の発現を RT-PCR で検討している。次いで、この系に蛋白分解酵素阻害剤である gabexate mesilate を作用させ、その効果をみている。これらにより、LPS と SEB の刺激により PBMC より産生されるサイトカインの種類は異なることを示すとともに、gabexate mesilate による LPS の TNF- α 、IL-18 の産生の抑制は、TLR-2、4 の発現の抑制を介したのではなく、細胞内シグナル伝達系の抑制によるものであることを示唆した。

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。