

氏名	闇 銳
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 号
学位授与の日付	平成16年3月31日
学位授与の要件	医学研究科病理系細菌学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	川崎病とレンサ球菌に関する研究：特に細菌の膜成分とHSP60に注目して
論文審査委員	教授 森島 恒雄 教授 山田 雅夫 教授 中山 睿一

学位論文内容の要旨

川崎病発症とレンサ球菌および熱ショック蛋白質(HSP)の関係を解析するため、川崎病患者15名と疾患コントロール5名の血清を *S. pyogenes*、川崎病およびベーチェット病患者由来口腔レンサ球菌株である MCLS-1、MCLS-2 の培養上清(Sup) や細胞壁(CW)、細胞質(CP)、細胞質膜(CM) および 113-20 の CP と CM に反応させ、IgG 抗体価を酵素抗体法で解析した。また、CM に対しては IgM と IgA 抗体価も測定した。次いで、113-20 の HSP60 を GST 融合蛋白質(rHSP) として作製し、これに対する反応性や、rHSP60 を U937 細胞に作用させ、TNF- α の分泌亢進の有無を検索した。

いずれの菌の抗原においても、CMに対する反応は最も高く、CPに対する反応は低かった。またいずれの抗原においても、患者群の平均値はコントロール群の平均値よりも高かった(しかし、 $P<0.05$ の有意差を示したもののは *S. pyogenes* の Sup と CP に対する反応のみであった)。計 20 人の内、患者 8 名とコントロールの 1 人は高値を、その他の 11 名は低値を示した。特に回復期血清では IgG 値は IgA や IgM 値と比較し高値を、発症直後のものは低値を示した。rHSP に対する反応は菌体抗原に対する反応に比較し低値であったが、菌の分画への反応と同様に回復期血清が比較的高値を示した。

U937 細胞からの TNF- α の産生誘導は、培地のみではほとんど、また、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の LPS では少量しか認められなかつたが、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の rHSP60 では LPS の約 5 倍量が誘導された。

以上のことから、レンサ球菌の感染あるいはその HSP60 が、本症と何らかの関係があることが推察された。

論文審査結果の要旨

本研究は川崎病の発症に、レンサ球菌および熱ショック蛋白(HSP60)が関与するかどうかの検討をしたものである。

先ず、*S. pyogenes* と川崎病患者より高率に分離される *S. sanguis* (MCLS-1,MCLS-2) 、その類似菌である 113-20 (ベーチェット病患者より分離) のそれぞれの菌体成分に対する、川崎病患者と他疾患(コントロール)の患者血清の反応性を、酵素抗体法で検討し、川崎病患者血清の反応性が、コントロール患者に比較して高い傾向にあることを示した。

次いで、113-20 の HSP60 (クローニングの結果、MCLS-1,2 の HSP-60 と塩基配列がほぼ同一であることが判明) が、単球系由来株化細胞(U937)に対して、LPS に比較しても非常に強い TNF- α 誘導能を有することを明らかにしたものである。

以上の研究は、川崎病の成因に関する重要な知見を得たものとして、価値ある業績と評価できる。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。