

氏名	勝野 剛太郎
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 3335 号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	THE EFFECT OF CIPROFLOXACIN ON CD14 AND TOLL-LIKE RECEPTOR-4 EXPRESSION ON HUMAN MONOCYTES (ヒト単球におけるCD14およびToll like receptor-4発現に対するシプロフロキサシンの効果)
論文審査委員	教授 保田 立二 教授 加藤 宣之 助教授 横山 正尚

#### 学位論文内容の要旨

近年、抗菌剤シプロフロキサシン（CIP）は炎症や免疫反応を調節することが報告されている。ヒト末梢血単核球（PBMC）から分離した単球表面のLPS受容体（TLR-4, CD14）を始めとし、ICAM-1/B7.1/B7.2/CD40などの接着分子の発現及び、TNF- $\alpha$ 産生に及ぼすCIPの影響を検討した。CIPは単球におけるCD14/TLR-4, 接着分子の発現、並びにTNF- $\alpha$ の産生を用量依存性に抑制した。一方、CIPはプロスタグランジン（PG）-E2を産生誘導し、細胞内サイクリックアデノシンモノホスフェート（cAMP）濃度を上昇させた。シクロオキシゲナーゼ（COX）-2阻害剤NS398やインドメタシンはCIPのTNF- $\alpha$ 産生抑制作用、CD14/TLR-4, 並びに接着分子発現抑制作用を解除したが、プロテインキナーゼA（PKA）阻害剤H89には、同作用は認められなかった。以上より、CIPはCD14/TLR4発現抑制を介するLPS感受性低下作用を有し、このことが、接着分子発現とTNF $\alpha$ 産生抑制に連なる。また、CIPのこの作用はcAMP/PKA経路ではなくCOX-2によって媒介されると考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

近年、炎症や免疫反応を調節することが報告されている抗菌剤シプロフロキサシン（CIP）のヒト末梢血単核球から分離した単球表面のLPS受容体を始めとする接着分子の発現及び、TNF- $\alpha$ 産生に及ぼす影響を検討した。CIPは単球における接着分子の発現、並びにTNF- $\alpha$ 産生を用量依存性に抑制した。一方、CIPはプロスタグランジンE2の産生を誘導し、細胞内サイクリックアデノシンモノホスフェート（cAMP）濃度を上昇させた。シクロオキシゲナーゼ阻害剤やインドメタシンはCIPのTNF- $\alpha$ 産生抑制作用接着分子発現抑制作用を解除したが、プロテインキナーゼAには、同作用は認められなかった。以上より、CIPはLPS感受性低下作用を有し、このことが接着分子発現とTNF- $\alpha$ 産生抑制に連なる。また、CIPのこの作用はcAMP/PKA経路ではなくCOX-2によって媒介されると考えられた。。これらの研究は抗菌剤の新たな応用を示唆するもので、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。