

氏名	水野 憲治
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 3554 号
学位授与の日付	平成 20 年 3 月 25 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	$\beta$ 2-Adrenergic receptor stimulation inhibits LPS-induced IL-18 and IL-12 production in monocytes (単球の $\beta$ 2 アドレナリン受容体刺激による LPS 誘導性 IL-18 及び IL-12 産生抑制効果)
論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 中山 睿一 准教授 四方 賢一

### 学位論文内容の要旨

ヒト末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cells : PBMCs) から採取した単球にグラム陰性菌膜成分である lipopolysaccharide (LPS) を添加し *in vitro* の敗血症モデルを作成し、本実験系にアドレナリン受容体 (adrenergic receptor : AR) アゴニストであるエピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノールを添加し、LPS によるインターロイキン (interleukin : IL) -18 と IL-12 の産生に及ぼす影響を検討した。AR アゴニストは LPS による IL-18/IL-12 の産生を濃度依存性に抑制し、本抑制効果は選択的  $\beta$ 2AR アンタゴニストであるブトキサミンにより消去された。一方、選択的  $\beta$ 2AR アゴニストであるサルブタモールやテルブタリンは、AR アゴニストと同様に LPS による IL-18/IL-12 産生を抑制した。従って、AR アゴニストによる IL-18/IL-12 の産生抑制は  $\beta$ 2AR を介することが示唆される。また、LPS 誘導性 IL-12 産生は抗 IL-18 抗体により抑制されたが、LPS 誘導性 IL-18 の産生は抗 IL-12 抗体により抑制されなかった。このことは LPS が IL-12 産生の上流に IL-18 産生が位置することを示唆する。敗血症の病態においては血中 IL-18/IL-12 値が高く、過剰に細胞性免疫能が活性化されていると報告されている。従って、AR アゴニストは敗血症治療において有用であり、一つの戦略となり得ると考えられる。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、LPS 刺激時のサイトカイン産生におけるアドレナリンアゴニストの役割について研究したものである。ヒト末梢血単球を LPS で刺激した場合の IL-18・IL-12 産生は、アドレナリン受容体 (adrenergic receptor : AR) アゴニスト (エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール) で濃度依存性に抑制されること、この抑制効果は選択的  $\beta$ 2AR アンタゴニスト (ブトキサミン) で消去されることを見出した。一方、選択的  $\beta$ 2AR アゴニスト (サルブタモールやテルブタリン) は、LPS による IL-18・IL-12 産生を抑制した。これにより、AR アゴニストによる IL-18/IL-12 の産生抑制は  $\beta$ 2AR を介することを明らかにした。また、LPS 誘導時の IL-12 産生の少なくとも一部は IL-18 依存性であることを示した。敗血症の病態においては血中 IL-18/IL-12 値が高く、病態形成に働くことが示唆されている。以上から、AR アゴニストは敗血症治療において治療戦略の一つとなる可能性を示した。

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。