

審査の結果の要旨

氏名 富田 哲治

本研究はヒトの生体防御を司る抗菌ペプチドである defensin の中で、呼吸器感染症とより密接な関係があると示唆される、human β -defensin-2 (hBD-2) について、抗菌活性に対する電解質イオンの影響及び発現に対する抗炎症薬の影響について、その作用および発現に関わるそれぞれの環境の影響について検討を加えたものであり、下記の結果を得ている。

1. 大腸菌を用いた細菌学的方法にて、hBD-2 抗菌活性は1価の陽イオンである Na^+ 、 K^+ によるイオン濃度依存性の影響が示された。また Na^+ 、 K^+ 相互の関係では総和イオン濃度が抗菌活性に影響を与える可能性が示唆された。さらに、2価の陽イオンである Ca^{2+} 、 Mg^{2+} でもイオン濃度依存性の影響が示された。一方、陰イオンである Cl^- 、 SO_4^{2-} による抗菌活性に対する影響はみられなかった。以上より、hBD-2 抗菌活性はイオン電荷当量の関与がある可能性が示唆された。
2. ヒト肺癌由来の培養細胞である LC2/ad にて、LPS 刺激による hBD-2 発現誘導を、RT-PCR および Northern blot にて示した。同刺激による LPS 時間依存性および濃度依存性の hBD-2 発現増加が認められた。
3. LC2/ad 細胞による *in vitro* の検討にて、NF- κ B 阻害剤である PDTC 投与により LPS 刺激による hBD-2 発現の抑制が認められた。TPA

長時間刺激 (PKC downregulation)により、LPS 刺激による hBD-2 発現の部分的な抑制が認められた。hBD-2 の転写制御に関しては、NF- κ B および一部 AP-1 の関与が考えられた。

4. LC2/ad 細胞にて、dexamethasone 投与により、LPS 刺激による hBD-2 発現の抑制が認められた。COX-1,2 阻害剤である indomethacin, aspirin および COX-2 選択的阻害剤である NS-398 投与により、LPS 刺激による hBD-2 発現は抑制されなかった。

以上、本論文はヒトの抗菌ペプチドである hBD-2 の抗菌活性に対する電解質イオンの影響について hBD-2 発現誘導に対する転写因子、抗炎症薬の影響について明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった hBD-2 抗菌活性機序および hBD-2 発現誘導に対する抗炎症薬 (Steroid, NSAID) の影響について、臨床においても重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。