

[別紙 2]

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 康 祐 大

本研究は細菌感染時の生体防御において重要な役割を演じている貪食細胞、好中球、マクロファージにおいて、サイトカインやケモカイン産生、活性酸素産生、遊走、貪食といった炎症反応修飾を調節している細胞内シグナル伝達経路、特にチロシンキナーゼをはじめとするチロシンリン酸化や、Mitogen-activated protein kinase (MAPK)スーパーファミリー分子である Extracellular signal-regulated kinase (ERK)、そして Nuclear factor kappa B (NF $\kappa$ B)に、低栄養状態が及ぼす影響を検討したものである。そして、下記の結果を得ている。

1) チロシンキナーゼに対する検討では、マウス盲腸結紮穿刺腹膜炎モデルにおいてチロシンキナーゼ阻害剤が栄養障害がない群では生存を悪化させたが、重度食餌制限群では影響を及ぼさなかった。また、腹腔常在マクロファージや、滲出好中球に *N*-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP) 刺激を加えると、どちらも、栄養障害がない群ではチロシンリン酸化やチロシンキナーゼ活性は fMLP 刺激下に増加したが、重度食餌制限群では増加しなかった。つまり、チロシンキナーゼ活性は生体防御に重要であるが、栄養障害時では腹腔マクロファージや好中球における炎症性刺激に対するチロシンキナーゼ活性の抑制が起こり、免疫能低下につながることを示唆された。

2) Laser scanning cytometry によるチロシンリン酸化に対する検討では、細菌性刺激の有無によらず重度食餌制限マウスの腹腔常在マクロファージのチロシンリン酸化は栄養障害がないマウスに比べ高まることが観察できた。さらに、リン酸化チロシンは約7割が細胞質に存在することが判明し、Laser scanning cytometry はチロシンリン酸化の観察、測定に有用で、貪食細胞の細胞内シグナル伝達の研究に大きく寄与できることが示された。

3) ERK に対する検討では、マウス盲腸結紮穿刺腹膜炎モデルにおいて ERK 阻害剤が栄養障害がない群では生存を悪化させたが、重度食餌制限群では影響を及ぼさなかった。また、腹腔滲出好中球に fMLP 刺激を加えると、栄養障害がない群では ERK 活性は増加したが、重度食餌制限群では増加しなかった。つまり、ERK 活性は生体防御に重要であるが、栄養障害時には腹腔滲出好中球における炎症性刺激に対する ERK 活性の抑制が起こり、免疫能低下につながることを示唆された。

4) NF $\kappa$ B に対する検討では、マウス腹腔常在マクロファージの NF $\kappa$ B 活性は TNF- $\alpha$  刺激時に、栄養障害がない自由摂取群では増加するが、重度食餌制限群で抑制された。また、わずか1日間の食餌自由摂取は重度食餌制限により障害された TNF- $\alpha$  刺激に対する NF $\kappa$ B 活性化反応を、細胞質内 NF $\kappa$ B 量の増加を伴い回復した。つまり、栄養障害時には短期間の食餌再摂取で、抑制された NF $\kappa$ B 活性は回復し、生体防御能を改善することが示唆された。

以上、本論文はこれまで未知に等しかった、貪食細胞の細胞内シグナル伝達において重要なチロシンキナーゼ、チロシンリン酸化、ERK、NF $\kappa$ B に対する、重度食餌制限による低栄養状態の影響を明らかにした。低栄養時の生体防御能低下におけるこの分子生物学的な機序の解明が、今後の適切な栄養療法の戦略に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。