

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 北 沢 貴 利

本研究は、動脈硬化の危険因子として指摘されている肺炎クラミジア感染症が、動脈硬化の初期病変であるマクロファージの泡沫化を誘導する機序を明らかにするため、クラミジア抗原を用いて MAPK 系の活性化、炎症性サイトカインの産生誘導、マクロファージ泡沫化機構の解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. クラミジア抗原に対して宿主の Toll Like 受容体 (TLR) を介する認識機構を明らかにするため、TLR 強制発現細胞にてクラミジア抗原刺激による NF- κ B 転写活性を測定した結果、クラミジア抗原は主として TLR2 で認識されていることが明らかとなった。マクロファージに対してクラミジア抗原で刺激すると ERK、p38、JNK の MAPK 系統は全てが活性化された。クラミジア抗原により TNF α 、IL-1 β の各炎症性サイトカインも産生が誘導されたが、MAPK 阻害薬を用いて各 MAPK のサイトカイン産生誘導への関与を検討した結果、TNF- α 産生には主に ERK が、一方 IL-1 β 産生には p38、JNK が促進的に関与していた。
2. クラミジア抗原刺激によりマクロファージの泡沫化の促進が認められた。

MAPK 阻害薬を用いたマクロファージ泡沫化に対する MAPK の関与の検討では、p38、JNK が泡沫化に対して促進的に、ERK が抑制的に作用していることが示された。IL-1 β 産生、マクロファージ泡沫化に対して、ともに p38、JNK の各 MAPK が促進的に作用していることが示唆された点から、泡沫化の機序にクラミジア抗原刺激により産生、放出された IL-1 β が二次的に関与している可能性が示唆された。そこで IL-1 β の IL-1 受容体結合阻害によるマクロファージ泡沫化の影響を検討した。クラミジア抗原刺激による放出相当分の IL-1 β 単独刺激ではマクロファージの泡沫化は促進されなかったが、IL-1 受容体中和抗体で IL-1 β の結合を阻害させた細胞にクラミジア抗原で刺激すると、コントロール IgG 抗体で処理しクラミジア抗原で刺激した細胞に比較して、泡沫化が抑制されていた。この結果より、クラミジア抗原刺激により産生、放出された IL-1 β は、クラミジア抗原による泡沫化促進機序に対し促進的な作用をもたらしていることが明らかとなった。

以上、本論文はクラミジア抗原刺激によるマクロファージの免疫賦活化作用を介した泡沫化形成および動脈硬化形成の機構解明に貢献した論文と考えられ、学位(医学博士)の授与に値するものと考えられる。