

氏名	望月博史
学位	博士(医学)
学位記番号	新大院博(医)第1176号
学位授与の日付	平成17年 3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Enhanced resistance to Gram-positive bacterium and increased susceptibility to bacterial endotoxin in mice sensitized with <i>Propionibacterium acnes</i> : involvement of Toll-like receptor (<i>Propionibacterium acnes</i> 感作マウスにおけるグラム陽性菌抵抗性の増強およびエンドトキシン感受性の増加 : Toll 様レセプターの関与について)
論文審査委員	主査 教授 下 條 文 武 副査 教授 山 本 達 男 副査 教授 安 保 徹

博士論文の要旨

【目的】リステリアはグラム陽性の細胞内寄生菌で、周産期や高齢者リステリア症などの原因となる。食品媒介感染症(食中毒)として集団発生事例も報告されている。*Propionibacterium acnes*(*P.acnes*)に感染したマウスは、リポポリサッカライド(LPS)刺激に対してはショックを生じるが、リステリア感染に対しては抵抗性を示すようになる。エンドトキシンショックは、LPSによる Toll 様レセプター(TLR)4発現の亢進と、それによって生じる tumor necrosis factor- α (TNF- α)や interferon- γ (IFN- γ)などのサイトカインの過剰産生によって説明されている。しかし、リステリア感染に対する抵抗性の機序については不明な点が多い。我々は *P.acnes* 感作による免疫の活性化とリステリア感染に対する抵抗の機序について、TLRの発現、サイトカインと一酸化窒素(NO)の産生に着目して解析した。

【材料と方法】患者由来の *P.acnes* 株とリステリア(*Listeria monocytogenes*; *L. monocytogenes*)株を使用した。マウス(C57BL/6)に 1×10^9 CFU の *P.acnes* を腹腔内投与し、7日後に致死量の *L. Monocytogenes*(1×10^6 CFU)を投与して生存率を測定した。また、肝臓と脾臓中の *L. Monocytogenes* 菌数を経時的に測定し、血中サイトカインをELISA法で測定した。腹腔内細胞のNO産生能、TLR発現は Griess 法と RT-PCR 法で測定した。

【結果および考察】*P.acnes* 感作マウスは、非感作マウスに比し *L. Monocytogenes* 感染に強い抵抗性を示した。感作マウスは血清により高いレベルで TNF- α 、IFN- γ がみられるが、*L. Monocytogenes* 特異的ではなかった。腹腔内細胞はより強い貪食能を示し、肝臓と脾臓はより強い除菌能を呈した。

P.acnes 感作腹腔内細胞は TLR2 発現が誘導されており、TLR2 リガンドであるペプチドグリカンにより大量の IL-12p70 と NO を産生した。感作による TLR1, TLR4, TLR6 の誘導はみられなかった。以上の結果から *P.acnes* 感作による *L. Monocytogenes* 免疫誘導は、特異的獲得免疫ではなく、TLR2 を介して発現する自然免疫の活性化であると考えられた。

【結論】 *P.acnes* 感作マウスの腹腔内細胞は TLR2 発現が誘導され、ペプチドグリカン認識能力が亢進した状態となる。そこに *L. Monocytogenes* 感染が生じると *L. Monocytogenes* のペプチドグリカン刺激によって TLR2 依存性シグナル伝達系が活性化され、その下流にあるサイトカインと NO 産生が亢進し、腹腔内細胞の *L. Monocytogenes* に対する殺菌作用が増強される。このため、*P.acnes* 非感作マウスの場合に認められる肝臓と脾臓での顕著なリステリアの増菌、腹腔内細胞からのエスケープ、その結果としてのマウス致死が、*P.acnes* 感作マウスではいずれも抑制され、肝臓と脾臓での速やかな除菌とマウスの感染抵抗性がもたらされたと考えられた。

審査結果の要旨

リステリアはグラム陽性の細胞内寄生菌で、周産期リステリア症や高齢者などのリステリア症の原因となる。食品媒介感染症（食中毒）として集団発生事例も報告されている。*Propionibacterium acnes* に感染したマウス（*P. acnes* 感作マウス）は、このリステリア感染に対して抵抗性を示すようになる。本研究では、感染抵抗性の機序を解析して以下の結論を得た。*P. acnes* 感作マウスでは、マクロファージでの Toll 様レセプター 2（TLR2）発現が亢進していて、リステリア認識能力が高い状態にある。この感作マウスでリステリア感染が起きると、マクロファージが強く活性化され、サイトカインや一酸化窒素（NO）が多く産生されるなど、マクロファージ内殺菌能力が著しく亢進した。この高いマクロファージの活性化が、肝臓や脾臓でのリステリアの除菌とマウスの感染抵抗性の原因になったと考えた。

本研究はリステリアに対する自然免疫誘導の機序を解明し、リステリア感染症対策への寄与が大きいので、学位論文としての価値を認める。