

乙 第 号

笠原 一規 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	笠原 一規
論文審査担当者	委員長	教 授	木村 弘
	副委員長	教 授	吉川 正英
	委 員	教 授	高橋 幸博
	委 員	教 授	三笠 桂一
	委 員	教 授	喜多 英二
	(指導教員)		

### 主論文

Intranasal priming of newborn mice with microbial extracts increases opsonic factors and mature CD11c<sup>+</sup> cells in the airway

新生児マウス鼻腔への微生物抽出液の投与は  
気道中のオプソニン量及び、成熟 CD11c<sup>+</sup> 細胞を増加させる

Kasahara Kazuki, Matsumura Yoko, Ui Kouji, Kasahara Kei,  
Komatsu Yuko, Mikasa Keiichi, Kita Eiji.

American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular  
Physiology 第303巻 第9号 L834-L843頁

2012年 11月発行

## 論文審査の要旨

本研究は、新生児マウス鼻腔への微生物抗原の持続的曝露が、気道の自然免疫に及ぼす影響を及ぼすかについて、独自のマウスモデルを用いて詳細に解析したものである。

本研究の背景として、申請者の研究グループは、離乳直後のマウス鼻腔内に微生物抽出液 (MME: mixture of microbial extracts) を投与することで、肺炎連鎖球菌気管内感染に対し、主要防御因子である好中球 (PMN) の浸潤抑制にも関わらず、マクロファージ (M $\phi$ ) の優位な炎症応答と平均生存日数の有意な増加を認めたことを、先行する研究において報告している。今回、申請者は、MME 暴露新生児マウスでの PMN 浸潤抑制を補う気道内自然抵抗因子の解析を試み下記の結果をえた。

1. MME 暴露マウスの気管支肺胞洗浄液 (BALF) には、高いオプソニン活性が存在し、肺胞 M $\phi$  の貪食能及び細胞内殺菌能を亢進させた。
2. この BALF 中には、肺サーファクタント蛋白 (SP-A, SP-D) が顕著に増加し、特異抗体を用いた吸収試験により、これら両因子が BALF 中の強いオプソニン活性を担うことが確認された。
3. MME 暴露のみで、補体第三因子 (C3) 及びマンナン結合レクチン A (MBL-A) は気道内に増加しないが、肺炎球菌感染後に両因子は対照群に比して有意に増加した。
4. MME 暴露により、スカベンジャー M $\phi$  が肺胞 M $\phi$  中に増加し、感染後には更なる増加が認められた。
5. MME 暴露マウスでは、肺内に抑制性サイトカイン (IL-10, TGF- $\beta$ ) 産生能を有する成熟 CD11c+樹状細胞が増加し、感染により成熟化が顕著化した。

以上の結果から、出生直後からの微生物抗原への持続的曝露は、気道内にオプソニン因子を増加させ、肺炎球菌に対するマクロファージの自然抵抗性増強に寄与すると推測された。また同時に、過度の好中球応答を抑制する機序に制御性樹状細胞の誘導が関与することが示唆された。

## 参 考 論 文

1. Microbial exposure early in life regulates airway inflammation in mice after infection with *Streptococcus pneumoniae* with enhancement of local resistance  
Yasuda Y, Matsumura Y, Kasahara K, Ouji N, Sugiura S, Mikasa K, Kita E.  
*Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 298: L67-L78, 2010
2.  $\alpha$ -Galactosylceramide promotes killing of *Listeria monocytogenes* within the macrophage phagosome through invariant NKT-cell activation  
Emoto M, Yoshida T, Kawamura I, Mitsuyama M, Kita E, Hurwitz R, Kasahara K, Kaufmann SH, Emoto Y.  
*Infect. Immun.* 78:2667-2676, 2010
3. Enhanced expression of ATP-binding cassette transporter A1 in non-rafts decreases the sensitivity of vascular endothelial cells to Shiga toxin.  
Higashi N, Matsumura Y, Mizuno F, Kasahara K, Sugiura S, Mikasa K, Kita E.  
*Microb. Pathog.* 49: 141-52, 2010.
4.  $\alpha$ -GalCer ameliorates listeriosis by accelerating infiltration of Gr-1+ cells into the liver.  
Emoto M, Emoto Y, Yoshizawa I, Kita E, Shimizu T, Hurwitz R, Brinkmann V, Kasahara K, Kaufmann SH.  
*Eur. J. Immunol.* 40:1328-41, 2010

以上、主論文に報告された研究成果は、参考論文とともに細菌感染免疫の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 26 年 3 月 6 日

学位審査委員長

呼吸器・血液病態制御医学

教 授 木村 弘

学位審査副委員長

生体防御・修復医学

教 授 吉川 正英

学位審査委員

発生・発達医学

教 授 高橋 幸博

学位審査委員

感染病態制御医学

教 授 三笠 桂一

学位審査委員（指導教員）

感染免疫学

教 授 喜多 英二