

氏名(生年月日)	和田圭司
本籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2261号
学位授与の日付	平成16年4月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Effect of lipoteichoic acid on dermal vascular permeability in mice (リポタイコ酸のマウス皮膚血管透過性に及ぼす効果に対する研究)
主論文公表誌	The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 第294巻 第1号 280-286頁 2000年
論文審査委員	(主査) 教授 内山 竹彦 (副査) 教授 丸 義朗, 永井 厚志

論文内容の要旨

〔目的〕

リポタイコ酸(LTA)は、グラム陽性球菌の細胞壁の構成成分であり、グラム陰性桿菌の細胞壁の構成成分であるリポポリサッカライド(LPS)と同様に、血管透過性を亢進し、炎症反応を惹起することが知られている。LPSの血管透過性の亢進には、一酸化窒素(NO)、エイコサノイド、血小板活性化因子(PAF)、ヒスタミンおよびサイトカイン等の炎症メディエーターが関与している。一方、LTAによる血管透過性の亢進は、どのような炎症メディエーターが関与しているか十分に知られていない。

本研究では、LTAのマウス皮膚血管透過性作用のメディエーターを知る目的でLPSと比較を行った。

〔方法〕

LTA誘発炎症反応は、マウスの皮膚血管透過性亢進を指標とし、色素漏出法で測定した。各種炎症メディエーター阻害薬または抗体を腹腔内投与し、色素を尾静脈内に投与後、LTAをマウス背部皮下に投与して同部皮膚に漏出した色素量を比色定量した。誘導型NO合成酵素(iNOS)の関与を知るためiNOSノックアウトマウスを用いた。また、LTAの起炎作用にトレランスが生じるか否かを知るため、LTAまたはLPSを全身的に前処置したマウスを用い、LTAおよびLPSをマウス背部皮下に投与して皮膚の色素漏出量の変化を測定した。

〔結果〕

LTAによるマウス皮膚色素漏出は、インドメタシン、シクロオキシゲナーゼ(COX-1)阻害剤(バレリルサリチル酸)、ジフェンヒドラミンおよびPAF拮抗薬により抑制された。しかし、一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害薬(L-NAMEおよびアミノグアニジン)、COX-2阻害薬(NS-398)およびグアニル酸シクラーゼ阻害薬(LY83583)、抗TNF- α 抗体および抗IL-1 α 抗体では、LTAによるマウス皮膚色素漏出は抑制されなかった。iNOS欠損マウスにおいてもLTAによるマウス皮膚色素漏出量は変化しなかった。LTA前処置により、LTAおよびLPS誘発の色素漏出は抑制されず、トレランスは認められなかった。一方、LPS前処置により、LPSの色素漏出は抑制されたものの、LTAに対する色素漏出は抑制されなかった。

〔考察〕

炎症メディエーターのうち、エイコサノイド、PAFおよびヒスタミンが、LTAの血管透過性に関与した。一方、NO、サイクリックGMP、TNF- α およびIL-1 α の関与は明らかではなかった。黄色ブドウ球菌由来のLTAは、TNF- α およびIL-1 α の産生を亢進しないとの報告があり、これらのサイトカインがLTAの皮膚血管透過性に関与しない結果と一致する。なお、LTAの血管透過性亢進にトレランスが生じないのは、LTAが血清コルチコステロンを増加させないことが原因の一つであると考えられる。

〔結論〕

LTA は、LPS と同様に血管透過性亢進作用を有するが、それに関与する炎症メディエーターおよびトレランスの発現機序は異なることが明らかになった。

論文審査の要旨

著者は論文 (Effect of lipoteichoic acid on dermal vascular permeability in mice. J Pharm Exp Ther 294: 280-286, 2000) において、リポタイコ酸 (LTA) による血管透過性の亢進の機序についての研究で、誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) ノックアウトマウスを用いて解析した。結果は、炎症性メディエーターのうち、エイコサイド、PAF およびヒスタミンが LTA の血管透過性に関与していることが明らかになった。NO, サイクリック GMP, TNF- α , および IL-1 α の関与は明らかでないようである。本論文は学術的価値が高いと評価される。