

論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第	509 号	学位申請者	井内 寛之
審 査 委 員	主 査	西 順一郎	学 位	博士 (医学)
	副 査	小松澤 均	副 査	橋口 照人
	副 査	金蔵 拓郎	副 査	井上 博雅

Role of phosphorylcholine in *Streptococcus pneumoniae* and nontypeable *Haemophilus influenzae* adherence to epithelial cells

(肺炎球菌と無莢膜インフルエンザ菌の上皮細胞接着における
ホスホリルコリンの役割)

肺炎球菌ワクチンそして Hib ワクチンは小児の侵襲性感染症に優れた予防効果を示すが、ワクチンに含まれない血清型や無莢膜型インフルエンザ菌 (NTHi) には無効であるため、すべての肺炎球菌 (Spn) や NTHi に有効な広域スペクトラムを持つワクチンの開発が急務である。そのワクチンの候補として、ホスホリルコリン (PC) がある。PC は Spn および NTHi を含む多種多様な病原体の構造成分であり、PC が広域スペクトラムのワクチンとして有効なことが報告されている。さらに、Spn および NTHi のコロニー形成や細胞内侵入は、PC と宿主粘膜細胞表面上の血小板活性化因子受容体 (PAF-R) との結合を介する細菌の接着によって誘導される。そこで学位申請者らは、Spn と NTHi を用いて PC の発現、さらにこれら細菌の上皮細胞への接着や細胞内侵入における PC の関与について検討した。in vitro の系ではヒト咽頭癌由来の Detroit 562 細胞、in vivo の系では生後 6 週齢の雌性 BALB/c マウスを使用し、細菌の PC 発現と Detroit 562 細胞の PAF-R の発現は FACS を用いて確認した。細菌に発現している PC を阻害するために抗 PC-IgA (TEPC-15) を使用し、細胞の PAF-R を阻害するために PAF-R 拮抗薬 (ABT-491) または PC-KLH を使用した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) Spn、NTHi の PC 発現は各菌株で異なっていた。
- 2) Spn と NTHi の PC 高発現株では、抗 PC-IgA、PAF-R 拮抗薬、PC-KLH で処理することで細菌接着が有意に抑制されたが、PC 低発現株では抑制されなかった。
- 3) 細菌接着と同様に NTHi の PC 高発現株では、抗 PC-IgA、PAF-R 拮抗薬、PC-KLH で処理することで細胞内侵入が有意に抑制されたが、PC 低発現株では抑制されなかった。

Spn および NTHi の PC 発現は各菌株で異なるが、その培養上皮細胞への接着性はともに PC 依存性に増加した。Spn および NTHi の接着性は病原性と関連することが知られており、病原性が高い細菌ほど PC の発現が強く、上皮細胞への接着性も強いと考えられる。また、PC の発現が高く病原性が高い細菌のみが細菌接着ならびに細胞内侵入が抑制されたことから、PC ワクチンは病原性が高い Spn および NTHi に有効である。さらに、口腔内常在菌の PC 発現は、Spn および NTHi より低かったことから、病原性が低い細菌には影響を与えず、安全であると考えられる。

本研究は、細菌の PC 発現と細菌接着および細胞内侵入の関連を検討したものである。その結果細菌の PC 発現は各菌株で異なり、PC 高発現株のみで細菌接着および細胞内侵入が抑制されることが示され、PC ワクチンが病原性の高い細菌に有効なこと、さらに常在菌叢には影響を与えない可能性を示した点で非常に興味深い。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。