

熊本大学学術リポジトリ

Kumamoto University Repository System

Title	非莢膜保有型インフルエンザ菌感染依存的炎症応答シグナルに対するpirinおよびcAMP-PKA経路による負の調節機構の解明
Author(s)	田崎, 幸裕
Citation	
Issue date	2017-03-25
Type	Thesis or Dissertation
URL	http://hdl.handle.net/2298/37056
Right	

論文題目 非莢膜保有型インフルエンザ菌感染依存的炎症応答シグナルに対する pirin
および cAMP-PKA 経路による負の調節機構の解明

審査内容

インフルエンザ菌は、小児細菌感染症(髄膜炎、下気道感染症、中耳炎、副鼻腔炎など)の原因菌として大きな割合を占めるグラム陰性桿菌である。インフルエンザ菌は、6種の有莢膜型と無莢膜型(Nontypeable Haemophilus influenzae: NTHi)に分類されるが、NTHiは国内外を問わず、下気道感染症の重要な原因菌であることが知られている。田崎氏の研究では、NTHi 感染時における宿主側のシグナル応答の全貌を明らかにする研究の一環で、NTHi 感染シグナル伝達において重要な NF- κ B の活性化におけるレドックスセンサータンパク質 Pirin の機能解明を試みた。さらに、phosphodiesterase 4B 阻害剤を用いて、cAMP-PKA 経路の活性化が、NTHi 誘導性の炎症反応においてどのような役割を担うのかを検証した。

その結果、Pirin は NF- κ B のサブユニット p65 と直接相互作用し、Ser536 のリン酸化を負に調節することで、NTHi と H₂O₂ による炎症反応を抑制することを明らかにした。さらに、cAMP-PKA 経路が MEK-ERK 経路を抑制することで NTHi による GM-CSF 発現経路を負に制御することにより、炎症反応を抑制できることを明らかにした。薬剤耐性インフルエンザ菌の増加や Hib ワクチンや肺炎球菌ワクチン導入後の NTHi の顕在化の可能性を考慮すると、これらの研究成果は、Pirin および cAMP-PKA 経路を標的とした新規抗炎症薬の開発へ繋がる重要な基礎的知見であり、評価に値する。

審査委員 環境分子保健学分野 教授 三隅 将吾



審査委員 臨床薬物動態学分野 准教授 城野 博史



審査委員 薬剤情報分析学分野 准教授 石塚 洋一

