

論文審査の結果の要旨

氏名：松田 恵里那

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：腔内細菌(*Lactobacillus crispatus* と *Gardnerella vaginalis*)による子宮頸部上皮細胞の抗菌ペプチド(SLPI・Elafin)産生への影響

審査委員：(主査) 教授 森岡 一朗

(副査) 教授 武井 正美 教授 羽尾 裕之

教授 三木 敏生

本論文は、早産の危険因子の一つで細菌性陰症の原因菌である *Gardnerella vaginalis* (GV)が、子宮頸部の炎症を促進させ、感染に対する防御反応としての抗菌ペプチドの産生に影響するという仮説を実証するため、ヒト不死化子宮頸部上皮細胞株で GV による抗菌ペプチドの Elafin と SLPI 産生に対する影響、子宮頸部から分泌される Elafin の作用を明らかにすることを目的としたものである。

リアルタイム PCR 解析で、腔上皮細胞 (MS74) は、GV の培養上清 (GV sup) の刺激により Elafin も SLPI も mRNA 発現に変化はなかった。子宮頸部上皮細胞 (子宮頸管腺上皮細胞: Endo-1/E6E7 [EndoCx] と子宮腔部重層扁平上皮細胞: Ect-1/E6E7 [EctoCx]) では、GV sup の添加により Elafin も SLPI も mRNA 発現が上昇した。蛋白レベルでは、GV sup の刺激により EndoCx と EctoCx で Elafin のみ産生が促進され、SLPI に変化はなかった。

マイクロアレイ解析で、GV sup 添加によって、EndoCx の IL-8 mRNA の発現が最も増加した。そこで、IL-8 は EndoCx の Elafin 産生を誘導するのではないかと考え追加解析を行った。しかし、IL-8 の刺激による EndoCx からの Elafin の産生促進は認めなかった。また、GV sup の添加により蛋白レベルにおいても IL-8 の産生が促進された。子宮頸部上皮細胞から分泌される Elafin の生理学的濃度内では、GV および LC への有意な抗菌活性は認めなかった。

EndoCx は、GV の可溶性成分により抗菌ペプチドである Elafin と炎症性サイトカインである IL-8 の産生を促進した。しかし、IL-8 による Elafin の誘導は認めず、別の経路で誘導されていることが推測された。IL-8 は好中球を誘導し、好中球はエラスターゼを分泌する。産生が促進された Elafin は in vitro では GV に対して抗菌活性は認めず、抗エラスターゼ作用により子宮頸部を保護している可能性を突き止めた。

本論文は、*Gardnerella vaginalis* の抗菌ペプチド産生の影響および関連性を初めて示したものである。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 3年 2月 17日