




論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	村上 博基
論文担当者	主査 黒田 悦史 
	副査 橘 俊哉 
	副査 大村 谷昌 樹 
学位論文名	<p>Equol, a soybean metabolite with estrogen-like functions, decreases lipopolysaccharide-induced human neutrophil extracellular traps <i>in vitro</i></p> <p>(女性ホルモン様の機能を有する大豆代謝産物のエクオールは、<i>in vitro</i> でリポポリサッカライド誘発性ヒト好中球を減少させる)</p>
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>好中球は敗血症などの感染症に対して細菌の排除に強力な効果を持つ免疫細胞である。最近、好中球の新たな防御機構として自らの染色体 DNA を放出し、病原体を捕獲・殺菌する好中球細胞外トラップ (Neutrophil Extracellular Traps: NETs) の存在が明らかにされた。NETs は核の DNA と抗菌蛋白のエラスターゼなどが付着した網目状構造を形成しており、LPS などの病原体由来因子により好中球から放出されるが、過剰に放出された場合は炎症や臓器障害の原因となることが報告されている。そのため NETs 形成のコントロールは敗血症をコントロールする上でも重要であると考えられる。また敗血症の予後には性差があり、女性の方が男性より生存率が高いことが示されていることから、女性ホルモンが敗血症による過剰な炎症反応に抑制的に働く可能性が示唆されている。そこで本研究では女性ホルモン類似物質で抗炎症作用を示すエクオールに注目し、ヒト好中球の NETs 形成に対するエクオールの効果について検証した。</p> <p>健常人の静脈血より採血し、好中球を分離した。好中球由来の NETs は ELISA 法による DNA 結合エラスターゼの測定、あるいはヒストン、エラスターゼおよび DNA の免疫染色により評価した。エクオール処理あるいは未処理の好中球を LPS にて刺激することで NETs を誘導し NETs 形成におけるエクオールの影響を評価しところ、$0.01\mu\text{M}$ および $0.1\mu\text{M}$ の低濃度のエクオール処理により男性由来好中球の NETs 形成が有意に低下した。しかしながら女性由来の好中球ではエクオール添加による NETs 形成抑制は認められなかった。また、男性由来好中球ではエクオール処理により、NETs 誘導に必須であるペプチジルアルギニンデヒミナーゼ 4 (PAD4) の核内移行が有意に低下したが、エストロゲン受容体である G 蛋白共役型受容体 30 (GPR30) の発現量や好中球貪食能には影響しなかった。</p> <p>これらの結果から、エクオールは男性由来好中球の NETs 形成を抑制するものの、その他の好中球の機能には影響を与えないことが明らかとなった。このように本研究はエクオールが好中球の NETs 形成を抑制することで過剰な炎症反応を抑える効果があることを示した臨床的意義が高い研究である。敗血症の治療への応用という点でも将来性も高い研究でもあることから学位論文に値すると判断した。</p>	