

## 論文の内容の要旨

### 化膿レンサ球菌の鼻咽頭感染における 自然免疫応答と上皮細胞障害に関する研究

田 中 基 嗣

化膿レンサ球菌性咽頭扁桃炎では、感染初期に発動する宿主の自然免疫応答に続き、物理的  
上皮バリアの過剰な破綻が生じ、菌体が組織内に侵入することで増悪化することが予想される。  
しかし、感染により惹起される自然免疫応答の詳細や、上皮細胞の破綻機構に関しては不明なま  
まである。本研究では、マウスを用いた化膿レンサ球菌性咽頭扁桃炎の重症化モデルを新規に作  
製し、感染初期の自然免疫応答と上皮細胞障害の関連について調べた。

化膿レンサ球菌 11434 株の経鼻感染により、顕著なマウス鼻腔粘膜上皮細胞障害が惹起され、  
TUNEL 染色により上皮細胞アポトーシスが確認された。菌塊を包囲する好中球の近接部位で、  
上皮細胞障害はより高度であったことから、化膿レンサ球菌と自然免疫細胞との相互作用が、上  
皮細胞障害に関与している可能性が示唆された。そこで、薬剤により好中球およびマクロファ  
ージの除去処理を施したマウスを作成し、化膿レンサ球菌の鼻咽頭感染における自然免疫細胞の役  
割を精査した。clodronate liposome によってマクロファージを除去したマウスでは、感染局所の  
生菌数増加が見られたが、抗 Ly-6G 抗体を用いて好中球を除去したマウスでは、感染局所の生  
菌数減少と、上皮細胞脱落の抑制、および上皮細胞アポトーシスの著減を認め、好中球が感染を  
助長している可能性があると考えられた。

好中球は、Neutrophil extracellular traps (NETs) を放出し、病原微生物を捕捉して死滅させ、  
生体の感染防御に寄与している。他方、化膿レンサ球菌は、Deoxyribonuclease (DNase) を分泌  
して NETs を分解し、好中球による殺菌機序を回避することが報告されている。しかし、化膿レ  
ンサ球菌によって NETs が分解されて生じた NETs 分解産物の意義に関する研究はなされていな  
い。そこで、化膿レンサ球菌と NETs を共培養することによって得られた NETs 分解産物の培養  
細胞株に対する作用を検討した。化膿レンサ球菌の培養上清の添加により、ヒト上皮由来 A549  
細胞およびヒト単球由来 THP-1 細胞は中等度の細胞死を起こしたが、化膿レンサ球菌と NETs  
由来二本鎖 Deoxyribonucleic acid (NET-DNA) の共培養上清を加えた場合では、より高度の細胞  
死が惹起された。化膿レンサ球菌と Herring sperm 由来二本鎖 DNA (Herring sperm dsDNA,  
HS-DNA) の共培養上清を添加した場合でも、細胞死の増加が見られたことから、化膿レンサ球  
菌は、NET-DNA を分解し、その分解産物によって上皮細胞および単球の細胞死を誘導するこ  
とが示唆された。

以上の結果から、化膿レンサ球菌性咽頭扁桃炎の増悪化機序として、従来考えられていた化膿  
レンサ球菌の分泌する病原因子に起因すると考えられる直接的な鼻腔粘膜上皮細胞障害のみな

らず、(1) NET-DNA 分解産物を利用した二次的な上皮細胞障害による物理的上皮バリアの破壊と、(2) NET-DNA 分解産物による感染局所での単球・マクロファージの細胞死誘導による貪食回避、炎症性サイトカイン産生抑制、獲得免疫発動回避が重要であることが示唆された。