福井大学リポジトリ
UNIVERSITY OF FUKUI
REPOSITORY

Caspofungin suppresses zymosan-induced cytokine and chemokine release in THP-1 cells: possible involvemet of the spleen tyrosine kinase pathwayn

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2021-03-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 伊藤, 和広 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/00028720

別紙様式第 11 号（第 14 条関係）

学位論文審査の結果の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏　名	いとう　かずひろ 伊藤　和広
学位論文題目	Caspofungin suppresses zymosan-induced cytokine and chemokine release in THP-1 cells: possible involvement of the spleen tyrosine kinase pathway （Syk 依存性経路を介したカスポファンギンによるサイトカインおよびケモカイン産生修飾作用）		
審査委員	主査　青木 耕史　印 副査　菅村 亘　印 副査　岩崎 博道　印		

論文要旨（評価）

【研究の目的】感染症の重症化における機序にサイトカイン過剰産生が関わることが知られており、抗微生物薬の免疫調整作用も注目され検証されてきた。近年、宿主免疫細胞の真菌感染症に対する免疫応答に spleen tyrosine kinase（Syk）の関与を示す報告があるが、抗真菌薬におけるサイトカイン制御作用については十分に解明されていない。

【方法】単球系 THP-1 細胞を酵母真菌壁成分 zymosan で刺激し、キャンディン系およびアゾール系抗真菌薬を添加し、炎症に関わるサイトカイン・ケモカインの産生を ELISA および multiplex assay により調べた。また、Syk 依存性経路における作用を Western blot により解析した。さらに、Syk 阻害薬 R406 を用いて、同様に zymosan 刺激 THP-1 細胞に添加し、ELISA による TNF-α 産生抑制効果および Western blot による Syk 依存性経路の抑制作用を確認した。

【結果】Zymosan 10 μg/mL で刺激した THP-1 細胞に、フルコナゾール、ミカファンギンおよびカスポファンギン（CAS）を添加したところ、濃度依存的に TNF-α 産生抑制を認めた。アゾール系よりキャンディン系抗真菌薬において、TNF-α 産生抑制効果が強かった。IL-6、IP-10 等も CAS は濃度依存的な抑制効果を示した。Western blot による細胞内シグナル伝達経路解析に関して、CAS は Syk およびその下流分子の活性化抑制を示した。さらに zymosan 刺激による THP-1 細胞における TNF-α 産生および Syk とその下流分子の活性化は Syk 阻害薬によっても抑制されることを確認した。

【考察】キャンディン系抗真菌薬はアゾール系抗真菌薬よりもサイトカイン産生抑制効果が強く、真菌感染症をより効率的に抑制できる可能性があると考えられた。さらに、Western blot の検討により、CAS は Syk 依存性経路の活性化を抑制し、サイトカイン・ケモカイン過剰産生抑止に貢献することが示された。真菌感染症の重症化に関して、CAS は抗真菌作用に加え、Syk 依存性経路の活性化抑制作用が加わることで、生体防御により有効に働く可能性があることが示された。

以上の知見により、本学学位論文として十分価値あるものと認める。

（令和　2年　11月　16日）

別紙様式第 12 号（第 14 条関係）

最終試験の結果の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏　名	いとう　かずひろ 伊藤　和広
学位論文題目	Caspofungin suppresses zymosan-induced cytokine and chemokine release in THP-1 cells: possible involvement of the spleen tyrosine kinase pathway （Syk 依存性経路を介したカスポファンギンによるサイトカインおよびケモカイン産生修飾作用）		
審査委員	主査　青木 耕史　印 副査　萱井 学　印 副査　石崎 泰樹　印		

上記の者に対し，（口頭／筆答）により，学位論文を中心とした関連分野について試問を行った結果（合格／不合格）と判定した。

（令和　2年　11月　16日）