

氏 名	つゆ ぐち かず なり 露 口 一 成
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2326 号
学位授与の日付	平 成 13 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Effect of estrogen on <i>Mycobacterium avium</i> complex pulmonary infection in mice (マウス <i>Mycobacterium avium</i> complex 肺感染モデルにおけるエストロゲンの影響)
論文調査委員	(主 査) 教 授 光 山 正 雄 教 授 一 山 智 教 授 福 井 次 也

論 文 内 容 の 要 旨

Mycobacterium avium complex (MAC) による感染症は近年増加しつつある。特に基礎疾患のない中高年に発症する小結節と気道病変を主体とする肺 MAC 症の増加が顕著である。この病型において女性の占める割合は約80%と強い性差が認められており、宿主側の何らかの因子の関与が推測される。そこで我々は性ホルモンであるエストロゲンに着目し、マウスを用いて MAC 感染に対するエストロゲンの影響について検討した。

【方法】マウスとして6週令雌の DBA/2 マウス、菌株として *M. avium*, Mino 株を用いた。

1. in vivo における MAC 増殖に対する影響

内在性のエストロゲンの影響を除くため卵巣を外科的に摘出して、 β -estradiol (E2) を投与した群 (OVX+E), しなかった群 (OVX+C), 擬似手術のみを行った群 (Sham+C) の3群に対し Mino 株を経気管支的に感染させ、感染後1日目, 3週目, 6週目の肺と脾の臓器重量, 臓器内生菌数を測定した。

2. 骨髄由来マクロファージ (BMM ϕ) 内 MAC 増殖に対する影響

マウス大腿骨より抽出した骨髄細胞を M-CSF 添加にて培養して得られた BMM ϕ を interferon- γ (IFN- γ) で刺激し, E2 添加あるいは非添加下で Mino 株を感染させて4日後に細胞を破壊して細胞内生菌数を測定した。

3. BMM ϕ の nitric oxide (NO) 産生能

BMM ϕ の NO 産生能を評価するため、培養上清中の nitrite を Griess 法により測定した。また、BMM ϕ の iNOS mRNA 発現を competitive RT-PCR 法により検討した。

【結果】in vivo での検討において、エストロゲン欠乏状態にある OVX+C 群は、OVX+E 群、Sham+C 群の二つに比し、感染後3週目, 6週目において有意に肺内生菌数が多かった。次に、マクロファージ (M ϕ) レベルでのエストロゲンの影響につき検討した。IFN- γ 刺激 BMM ϕ 内での生菌数は、E2 添加下において、非添加下に比して有意に少なかった。そこで、M ϕ の MAC に対する effector molecule として NO を考え、IFN- γ 及び Mino 株刺激による BMM ϕ の NO 産生に対するエストロゲンの影響につき検討した。刺激 BMM ϕ の培養上清中の nitrite は、E2 添加した BMM ϕ において有意に高かった。また、刺激 BMM ϕ の iNOS mRNA 発現は、E2 添加した BMM ϕ においてより強い発現を認めた。

【考察】従来、MAC は弱毒菌であり、主に肺に基礎疾患をもつ患者に感染症を生じるとされてきたが、近年基礎疾患を特に有しない中高年女性の肺 MAC 症の顕著な増加が報告されている。そこで我々は閉経後の女性であることがこのような肺 MAC 症の発症につながるのではないかと考え今回の研究を行った。

今回用いた MAC のマウス肺感染モデルにおいて、エストロゲン欠乏状態での肺内生菌数増加が内在性あるいは外来性のエストロゲンにより抑制されることが示された。さらにこの作用が、IFN- γ と共同したエストロゲンによる M ϕ の NO 産生能の増強を介している可能性が示唆された。

今回のマウスモデルでの結果は、閉経後におけるエストロゲンの低下が肺 MAC 症の発症に関与している可能性を示唆

するものと考えられた。肺 MAC 症は有効な薬剤に乏しく難治性の感染症である。今回の結果が肺 MAC 症の病態の解明だけでなく、新たな治療法の開発にも役立つ可能性があると考えられた。

論文審査の結果の要旨

近年、肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症が特に基礎疾患を持たない中高年女性に多発している。本研究は、閉経期におけるエストロゲンの急激な低下がこのようなタイプの肺 MAC 症の発症に関与しているという仮説のもとに、雌 DBA/2 マウスを用いた肺 MAC 感染モデルにおいてエストロゲンの影響につき検討したものである。

卵巣摘出を行い 17β -estradiol (E2) を投与した群 (OVX+E)、投与しなかった群 (OVX+C)、擬似手術のみを行った群 (Sham+C) の 3 群に MAC を経気道感染させたところ、エストロゲン欠乏状態にある OVX+C 群では、OVX+E 群、Sham+C 群に比して有意に肺内生菌数が多かった。マウスの骨髄由来マクロファージ (BMM ϕ) を用いた *in vitro* での検討では、IFN- γ 前処理時での BMM ϕ 内 MAC 増殖は、E2 添加下において、非添加下に比して有意に少なかった。また、IFN- γ で前処理し MAC で刺激した BMM ϕ において、E2 添加下では非添加下に比して nitrite 産生が有意に高く、より強い iNOS mRNA の発現を認めた。すなわち、エストロゲンによる肺内 MAC 増殖抑制が、IFN- γ 作用下でのマクロファージの NO 産生能の増強を介している可能性が示唆された。

以上の研究は肺 MAC 症の発症機序解明に貢献し呼吸器感染症学の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成13年1月30日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。