

博士論文審査結果報告書

報告番号 医博甲第2109号

学籍番号 0727022022

氏名 二木 敏彦

論文審査員

主査(教授) 本多 政夫 印

副査(教授) 河原 栄 印

副査(教授) 大竹 茂樹 印

論文題名 Curcumin-induced modulation of inflammatory cytokine production by circulating mononuclear cells via heme oxygenase-1

(ヘムオキシゲナーゼ1によるクルクミン誘導末梢血単球炎症性サイトカイン産生の制御)

論文審査結果

クルクミンの生物活性機序の1つに heme oxygenase (HO)-1 の介在が知られるが、その詳細は明らかでない。本研究ではヒト末梢血単球の炎症性サイトカイン産生におけるクルクミンの関与について、HO-1 や炎症性サイトカイン産生の制御を中心に検討している。対象は、健常成人ボランティアのヘパリン加血から、フィコールハイパーク比重遠心法により得られた末梢血単核球 (PBMCs) であり、必要により LPS 刺激を加えている。まず、クルクミンの細胞毒性について propidium iodide の取込みを指標に検討し、20 μ M クルクミン添加における非細胞毒性を確認した後、クルクミンによる TNF- α 、IL-6、IL-10 産生の制御について検討している。その結果、LPS 刺激の有無に関わり無く、クルクミン濃度依存性に PBMCs の TNF- α 、IL-6 産生の抑制と、IL-10 産生の誘導を認めたことから、クルクミンのサイトカイン制御機序の存在と、その制御プロファイルの特徴が抗炎症効果に密接に関連していることを考察している。次いで、PBMCs の HO-1 蛋白発現が、単球に限られることを免疫組織化学染色で確認した後、クルクミン添加による HO-1 mRNA ならびに蛋白発現について検討を行い、両者ともにクルクミン濃度依存性の増加と経時的増加を示したことから、新たに誘導された HO-1 が TNF- α や、IL-6 の抑制機序に重要であることを指摘している。さらに、無刺激 PBMCs では 20 μ M クルクミンによる IL-6 産生の抑制が、HO 活性阻害剤である 100 μ M SnPP の同時添加によって完全な解除を示すことから、IL-6 産生の抑制におけるクルクミン誘導性 HO-1 の関与を明らかにしている。一方、LPS 刺激 PBMCs では SnPP による IL-6 産生の抑制解除は部分的であり経時的に減少傾向を示すことから、HO-1 に加えて異なる炎症制御機序が経時的に関与していることを推測している。以上より、クルクミンによる HO-1 産生を介したヒト末梢血単球における炎症性サイトカイン抑制の誘導について明らかにした。クルクミンのような非細胞毒性を示す薬剤を用いた適切な単球機能の調節は、さまざまな炎症性疾患における新たな抗炎症治療へと発展が期待される研究であり、博士(保健学)の学位を授与するに値すると評価する。