

論文内容の要旨

論文提出者	(氏名) 梶原 弘一郎
論文題目	The promotion of nephropathy by <i>Porphyromonas gingivalis</i> lipopolysaccharide via toll-like receptors
(論文内容の要旨)	
<p><i>Porphyromonas gingivalis</i> lipopolysaccharide (PgLPS) が糖尿病環境で TLR の活性化による腎症を引き起こす可能性を調べた。ストレプトゾトシン投与 1 型糖尿病マウス類粘膜に PgLPS (Wako) および TLR4 阻害剤エリトラン (Eisai USA) を定期的に投与、血清検査 (尿素窒素 BUN ・クレアチニン CRE) と尿検査 (糖、タンパク、潜血) を調べた。また、腎の TLR2、TGF-β、I 型コラーゲンおよび STAT3 の蛍光免疫染色を行った。今回使用した PgLPS は TLR2 活性化を引き起こすが TLR4 活性はほとんどないことが確認された。PgLPS 投与糖尿病マウスは血清 BUN/CRE と糸球体 TLR2、TGF-β および I 型コラーゲンが増加し、腎組織切片で TLR2 発現の転写因子 STAT3 の核内移行が観察され、PgLPS 投与健常マウス生存期間内にすべて致死した。エリトランは Pg-LPS 投与糖尿病マウスの BUN, CRE, TLR2, TGF-β および I 型コラーゲン、ならびに TLR2 シグナリング上流の STAT3 を減少させ、しかも LPS 投与糖尿病マウスの生存率を改善しなかったことから TLR4 活性化因子も腎に入っている可能性を示唆すると思われた。すなわち、糖尿病環境での長期の Pg-LPS 免疫は腸内細菌に対する免疫を誘発し、<i>E. Coli</i> が壊れて発生した LPS が腎循環に入り TLR4 を活性化すること、エリトランはこれを抑制するが Pg-LPS 感作による敗血症のような全身状態は改善できなかったと考えた。以上より、Pg-LPS は糖尿病において糸球体の TLR2 活性化による腎症を引き起こすこと、また、糖尿病環境での長期の Pg-LPS 免疫は腸管の <i>E. Coli</i> に対する免疫を誘発する可能性が示された。</p>	