

氏名	安井 陽子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 5579 号
学位授与の日付	平成29年9月29日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Two arginine residues in the C00H-terminal of human $\beta$ -defensin-3 constitute an essential motif for antimicrobial activity and IL-6 production (Human $\beta$ -defensin-3の抗菌活性とIL-6産生にはC末端の2つの特異的なアルギニン残基が非常に重要である)
論文審査委員	教授 松下 治      教授 吉村禎造      教授 草野展周

### 学位論文内容の要旨

Human  $\beta$ -defensin-3 (HBD-3)は、抗菌活性と proinflammatory サイトカインの産生誘導能を有する。HBD-3 の C 末端には、他の human  $\beta$ -defensin にはない、特異な 2 つのアルギニン (R) 残基 (R42, R43) が存在する。我々は、HBD-3 のこの 2 つの R 残基に着目し、HBD-2、-3 および 2 つの変異ペプチド (desR HBD-3 : HBD-3 の C 末端の R42, R43 を除いたもの、NRR HBD-3 : desR HBD-3 の N 末端に R 残基 2 つを付与したもの) を用い、黄色ブドウ球菌と緑膿菌に対する抗菌活性およびヒト表皮角化細胞からの IL-6 産生を検討した。

黄色ブドウ球菌に対して MIC (minimum inhibitory concentration) 値では、HBD-3 は、desR HBD-3 および NRR HBD-3 の 5 倍以上の強い抗菌活性を有したが、HBD-2 は抗菌活性を持たなかった。NaCl 存在下では、HBD-3 は黄色ブドウ球菌への抗菌活性を保持するが、desR HBD-3 および NRR HBD-3 では抗菌活性が減弱した。緑膿菌に対しては、各ペプチドで同等の抗菌活性を認めたが、NaCl の存在下では、HBD-2 と desR HBD-3 の活性は減弱した。HBD-3 は、ヒト表皮角化細胞からの IL-6 産生を著明に誘導したが、desR HBD-3 および NRR HBD-3 の刺激では、有意な誘導の減弱がみられた。HBD-3 の C 末端に位置する 2 つの R 残基は、抗菌活性と IL-6 産生誘導に重要と考えた。

### 論文審査結果の要旨

自然免疫のひとつに抗微生物ペプチドがある。ヒト $\beta$ -ディフェンシン(HBD)は上皮細胞および種々の白血球により産生されるが、中でもHBD-3は広い抗菌スペクトルと強いサイトカイン産生誘導能を有する。

本研究では、HBD-3に特異的なC末端近傍のArg-Arg配列に着目し、その構造活性相関について検討した。本領域を欠くHBD-3(desR HBD-3)と、N末端に移したHBD-3(NRR HBD-3)では、野生型HBD-3に比し、抗菌活性が減弱するとともにIL-6産生誘導の有意な減弱が見られた。HBD-3の陽性荷電領域 1 の中央部を占める本領域は、二つの生物活性に重要と考えられる。

委員からは、組換え変異体の生産とフォールディング、生物活性の測定法、生物活性発現の分子機構、特に本領域とグラム陰性菌における外膜透過と細胞毒性発現の関連性、抗菌薬への応用における意義等、多数の質問があった。本研究者は、この研究で得られた知見を踏まえつつ何れの質問にも具体的に回答した。

本研究は、HBD-3の構造活性相関と将来の臨床応用の可能性について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。