



Title	Midazolam suppresses the lipopolysaccharide-stimulated immune responses of human macrophages via translocator protein signaling
Author(s)	堀口, 佑
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/73476
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)			堀口 佑		
論文審査担当者	(職)	氏	名		
	主 査	大阪大学教授	藤 野 裕 士		
	副 査	大阪大学教授	嶋 津 岳 士		
	副 査	大阪大学教授	熊 御 淳		
論文審査の結果の要旨					
ベンゾジアゼピンは麻酔や鎮静に広く用いられているが、重症感染症である敗血症の生命予後を悪化させる可能性があることが指摘されている。本論文では、ベンゾジアゼピンの一種であるミダゾラムを用いて、上記の機序を解明することを目的とした。筆者らはマウスおよびヒト由来のマクロファージにリボポリサッカロイド（免疫惹起物質の一つ）を作用させることで疑似的な感染症モデルを作成し、それにミダゾラムを作用させることでマクロファージの免疫応答がどのように変化するかを調査した。ミダゾラムの投与によりマクロファージの免疫応答は抑制された。 ベンゾジアゼピン系薬物の受容体はGABA_A受容体とTSP0の2種類があることが知られている。筆者らは、ミダゾラムの免疫応答抑制作用がいずれによるものかを調べるためにTSP0をノックダウンしたマクロファージとTSP0を過剰発現させたマクロファージを用いて、免疫応答がどのように変化するか調査した。TSP0のノックダウンによりミダゾラムの影響は減弱し、TSP0の過剰発現によりミダゾラムの影響は増強した。これにより、ミダゾラムのマクロファージに対する免疫抑制効果はTSP0を介していることが示唆された。 審査の結果、学位に値すると考える。					

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	堀口 佑 (Yu Horiguchi)
論文題名 Title	Midazolam suppresses the lipopolysaccharide-stimulated immune responses of human macrophages via translocator protein signaling (ミダゾラムはリポ多糖刺激で惹起されたヒトマクロファージの免疫応答をTSP0シグナルを介して抑制する)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 ベンゾジアゼピンは麻酔や鎮静に広く使用されているが、重症患者の予後に悪影響を及ぼす可能性がある。この機序には、免疫応答への影響が考えられる。しかし、関与する細胞標的および中間シグナル伝達経路は不明である。本研究の目的は、ベンゾジアゼピンの一種であるミダゾラムがヒトマクロファージに与える免疫調節作用およびそれに関連する分子メカニズムを明らかにすることである。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 方法：ヒト単球マクロファージ細胞株THP-1および末梢単球由来マクロファージ (PMDM) がリポポリサッカライド (LPS) 刺激によって誘導されるCD80の発現と、IL-6、TNF-α、IL-10、および一酸化窒素の産生に対するミダゾラム前処理の影響を分析した。NF-κB、IκBα、およびMAPK活性化に対するミダゾラムの効果をTHP-1細胞において分析した。TSP0リガンドを用いてミダゾラムの免疫調節作用におけるTSP0の関与を分析した。TSP0の役割を、TSP0を過剰発現させたTHP-1細胞およびTSP0に対するSiRNAを用いてTSP0をノックダウンしたTHP-1細胞を用いて調べた。 結果：ミダゾラムは、THP-1細胞およびPMDMにおいて、LPSによって誘導されるCD80の発現ならびにIL-6およびNOの産生を抑制した。さらに、ミダゾラムはTHP-1細胞におけるNF-κBおよびMAPKの活性化を抑制した。TSP0リガンドのマクロファージ活性化阻害効果はミダゾラムと同様であった。TSP0を過剰発現するマクロファージは、ミダゾラムによる免疫抑制に対する感受性の増強を示し、TSP0発現を欠くマクロファージはミダゾラムの効果の低下を示した。 〔総 括(Conclusion)〕 結論：ミダゾラムはTSP0シグナル伝達を活性化することによりヒトマクロファージにおけるLPS刺激免疫応答を阻害する。マクロファージ活性の抑制は、重症患者に報告されているベンゾジアゼピンの有害な副作用の一因となる可能性がある。	