

シャザダ カーン氏の学位論文審査の要旨

学位論文題目

An emerging pathogen *Helicobacter cinaedi* as a potential etiological factor for cardiovascular diseases

(心血管病における新興感染症菌ヘリコバクター・シネディの病因論に関する研究)

新興感染症菌 *Helicobacter cinaedi* は、日和見感染症の病原体として従来報告されてきたが、免疫能が正常な宿主に対しても院内感染症（敗血症）を引き起こすことがわかり注目されるようになった。近年、心房性不整脈や動脈硬化症といった一部の心血管病の病因に、*H. pylori* や *Chlamydomphila pneumoniae* といった様々な病原微生物による慢性感染症の関与を示唆する報告がなされているが、明確な因果関係の証明には未だ至っていない。申請者は、*H. cinaedi* が容易に菌血症を起こすことや再燃を繰り返すこと等の臨床的特性から、本菌が心血管組織に対する高い親和性と侵襲性を有しており、潜在的かつ持続的な感染を介して慢性炎症を誘発し、心房性不整脈や動脈硬化症の病因に関連しているとの仮説をたて本研究を推進した。

まず申請者は、熊本大学附属病院にて治療を受けた心房性不整脈群（132 症例）と、非不整脈群（137 症例）を対象に *H. cinaedi* 抗体レベルを測定し、臨床疫学的解析を行った。その結果、心房性不整脈群において有意に高い抗体レベルの上昇を認め ($p < 0.001$)、多変量解析にて、*H. cinaedi* 抗体レベルの上昇が心房性不整脈の独立した危険因子であることを見いだした（オッズ比 5.13、 $p < 0.001$ ）。一方、これまで心房性不整脈との関連が示唆されてきた *C. pneumoniae* や *H. pylori* の抗体レベルについては、case-control 群間で明らかな相関を認めなかった。さらに、*H. cinaedi* と *H. pylori* の抗体レベルとの間に逆相関性を認めたことから、両菌間に交差免疫性が存在すると考察した。

次に申請者は、*H. cinaedi* と動脈硬化症との関連性を明らかにするため、腹部解離性大動脈瘤症例の凍結剖検組織を免疫組織染色法にて解析した。その結果、粥状硬化巣中の CD68 陽性マクロファージにおいて陽性染色像を認めた。そこで、動脈硬化症を自然発症する apolipoprotein E 欠損マウス (ApoE^{-/-}) を用いて *H. cinaedi* を経口的に感染させたところ、動脈硬化巣の形成が有意に促進することを見いだした。マウス腹腔マクロファージの細胞培養系で、*H. cinaedi* の感染に伴って、コレステロールエステルの産生増加を伴った泡沫細胞へと変化することがわかり、その機序として、コレステロールの細胞外排出を担う ABCG1 の発現抑制が関連しているものと推察した。加えて *H. cinaedi* 感染は、単球のマクロファージへの分化を Toll-like receptor-2 依存的に促進することも見だし、以上の解析結果から、*H. cinaedi* 感染が動脈硬化症の成因と進展に複数の機序で関与しているものと結論した。

審査の過程において、心房性不整脈に関しては、(1) *H. cinaedi* 感染が心房性不整脈を引き起こす病理学的機序、(2) *H. cinaedi* のヒトに対する感染経路、(3) 抗体レベルの解析に用いた ELISA システムの作成方法とその特異性、(4) 非不整脈群の臨床的背景、(5) 両群間における CRP のレベル、動脈硬化症に関しては、(1) 免疫染色に用いた抗体の特異性と抗原エピトープの同定、(2) 肺やグリアなど血管以外の組織に存在するマクロファージに対する影響、(3) ABCG1 の細胞局在、(4) ABCA1 の発現レベル、(5) コレステロールの取り込みやエステル化に関連する蛋白質の発現レベル、(6) 酸化 LDL レセプター発現レベルに対する影響等について質疑応答がなされ、申請者から概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、心房性不整脈や動脈硬化症といった心血管病の病因に、新興感染症菌である *H. cinaedi* による慢性感染症が関連していることを示したものであり、当該疾患の病態解明ならびに診断・治療法の確立に寄与する可能性が期待され、学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長 病態生化学担当教授

山縣 和也

審査結果

学位申請者名：シャザダ カーン

専攻分野：微生物学

学位論文題名：

An emerging pathogen *Helicobacter cinaedi* as a potential etiological factor for cardiovascular diseases
(心血管病における新興感染症菌ヘリコバクター・シネディの病因論に関する研究)

指導：赤池 孝章 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文での再審査

可

不可

平成24年2月6日

審査委員長 病態生化学担当教授

山縣、和也

審査委員 代謝内科学担当教授

荒木 栄一

審査委員 分子生理学担当教授

富澤 一仁

審査委員 エイズ学研究センターエイズ学Ⅲ担当教授

岡田 誠治