

別紙 1-1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

|      |   |   |   |   |
|------|---|---|---|---|
| 報告番号 | ※ | 甲 | 第 | 号 |
|------|---|---|---|---|

氏 名 諸井 博明

論 文 題 目

The expression of Toll-like receptor 5 in preterm histologic chorioamnionitis

(早産・組織学的絨毛羊膜炎における

Toll-like レセプター5 の発現)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

高橋 義行



名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉



名古屋大学教授

委員

西川 高嘉



名古屋大学教授

指導教授

吉川 史隆



## 論文審査の結果の要旨

今回、早産症例の胎盤病理組織において、絨毛膜羊膜炎の有無による Toll-like Receptor 5 の発現の差異を免疫染色にて検討した。免疫染色の結果、羊膜において、絨毛膜羊膜炎群に有意に TLR5 の発現増強を認めた。また TLR5 及び IL 6、IL 8 の蛍光免疫二重染色において、TLR5 に一致する IL 6、IL 8 の発現を認めた。続いて帝王切開症例から採取した卵膜組織と TLR の各リガンドを共培養し、TLR5 のリガンドであるフラジェリンの刺激により、IL 6 の有意な産生増加が認められた。以上により胎盤・卵膜組織中の TLR5 が子宮内での炎症反応に関わっており、早産における絨毛膜羊膜炎の発生に寄与している可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回検討した絨毛膜羊膜炎症例群 7 例について、前期破水や早期の陣痛発来など子宮内感染を疑わせる所見が見られていたものの、臨床的絨毛羊膜炎の診断基準を満たしていたのは 22 週早産の 1 例のみであった。また腔培養、前期破水例の羊水培養において、多くが常在菌や培養陰性であり、特異的な菌の検出はなかった。
2. 免疫系細胞において TLR の up-regulation に関する様々な報告があるものの、一定の見解は得られていないようである。先行研究において、ヒト胎盤に各 TLR が発現していることは既に示されているが、TLR の up-regulation についての報告は確認できなかった。絨毛膜羊膜炎モデルでは、子宮口から侵入した細菌が脱落膜から絨毛、絨毛膜、羊膜と下層から上層へ浸潤して羊水に至ると考えられている。よって侵入した抗原がまず栄養膜細胞の TLR に認識され、そこからの相互作用によって絨毛膜・羊膜へ TLR 増幅シグナルが伝えられる可能性が考えられる。あるいは羊膜上皮に TLR5 が抗原を認識した後、TLR5 自身の発現を増強するポジティブ・フィードバック機構があるのかもしれない。
3. 絨毛膜羊膜炎を起こすケースと起こさないケースの間に、もともと TLR 発現の違いがあるのかを確認することは非常に難しい。これは妊娠中の非炎症状態の胎盤組織を非侵襲的に採取することが困難だからである。もともと TLR 発現の高い妊婦に絨毛膜羊膜炎が起り易い可能性はある。しかしこれまでの報告から、子宮および母体胎児間組織に感染防御に対する脆弱性が存在する場合に細菌感染から絨毛膜羊膜炎が成立し易いとされており、TLR の発現の多寡よりも、それ以前の感染防御機構に問題があり、子宮内感染を生じていると考えている。

本研究はヒト絨毛羊膜炎において TLR5 が果たす役割について、重要な所見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

|       |      |       |       |       |
|-------|------|-------|-------|-------|
| 報告番号  | ※甲第  | 号     | 氏名    | 諸井 博明 |
| 試験担当者 | 主査   | 高橋 義行 | 豊岡 伸哉 | 西川 孝志 |
|       | 指導教授 | 吉川 史隆 |       |       |

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 絨毛膜羊膜炎症例における感染兆候の有無について
2. 羊膜上皮細胞でTLR5の発現が上昇する機構について
3. 絨毛膜羊膜炎症例とコントロール群の背景におけるTLR5発現の差異について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。