Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

Gender difference in granulocyte dynamics and apoptosis and the role of IL-18 during endotoxin-induced systemic inflammation

青山，倫子

(Degree)
博士（保健学）
(Date of Degree)
2009-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲4501
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004501

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

氏　　名	青山　倫子
博士の専攻分野の名称	博士（保健学）
学　位　記　番　号	博い第 4501 号
学位授与の　要　件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の　日　付	平成 21 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Gender difference in granulocyte dynamics and apoptosis and the role of IL-18 during endotoxin-induced systemic inflammation　（エンドトキシンによる全身性炎症下での顆粒球動態とアポトーシスにおける雌雄差と IL-18 の役割）

審　査　委　員

主　査　　教　授　宇佐美　眞

教　授　塩澤　俊一

教　授　鴨志田　伸吾

（別紙様式３）

論文内容の要旨

専攻領域　病因・病態解析学領域

専攻分野　病態解析学分野

氏　　名　青山　倫子

論文題目（外国語の場合は，その和訳を（　）を付して併記すること。）

Gender difference in granulocyte dynamics and apoptosis and the role of IL-18 during endotoxin-induced systemic inflammation
（エンドトキシンによる全身性炎症下での顆粒球動態とアポトーシスにおける雌雄差と IL-18 の役割）

論文内容の要旨（1,000 字～2,000 字でまとめること。）

＜目的＞エンドトキシン（lipopolysaccharide; LPS）血症下での顆粒球の動態とアポトーシスにおける IL-18 の役割及びその雌雄差について検討した。
＜方法＞雌雄の wild type（WT）マウスと IL-18 knock out（KO）マウスに 40 mg/kg の LPS（*E.coli* O111:B4）を腹腔内投与し、投与後 24 時間まで経時的に犠死せしめ、骨髄細胞、末梢血、腹腔内細胞を採取した。血漿サイトカインの TNF-alpha、IFN-gamma、IL-12p70、IL-6 と各細胞のアポトーシス（annexin V により染色）はフローサイトメーターで、IL-18 は ELISA で測定した。生存率は投与後 72 時間まで観察した。生存率の統計学的解析には Fisher's exact *p* test を用い、経時的な変化には 2-factor factorial ANOVA、その他の解析には Tukey-kramer's post-hoc test を用いて、いずれも p 値が 0.05 以下を有意差ありと判定した。
＜結果＞**24 時間後の生存率**雄 WT マウス 41%、雌 WT マウス 84%、雄 KO マウス 60%、雌 KO マウス 82%と、雄は存率が低く、かつ雄では KO マウスで生存率が改善した。細胞数 WT マウス雄では 1 時間後から経時的に骨髄球系細胞数が減少し、雌では LPS 投与後 18 時間目で減少した。腹腔内顆粒球細胞数は雄では経時的に増加し、雌では低値を保っていた。アポトーシス腹腔内顆粒球アポトーシスは雌に比べて雄で有意に抑制したが、骨髄、末梢血では差は見られなかった。血漿中サイトカイン濃度 IL-6、IFN-gamma、IL-12p70 に雌雄差はなかった。しかし TNF-alpha は雄で有意に低く、IL-18 は雄で有意に高く、かつ L-18 は経時的に増加し続け、24 時間後が最高値であった。**KO との比較** LPS 投与後 18 時間の骨髄球系アポトーシスは雌で WT よりも KO で有意に低かったが、雄では有意差はなかった。腹腔内の顆粒球アポトーシスは WT と KO で有意差はなかった。
＜考察＞雄は LPS の刺激に対して骨髄から顆粒球系の細胞を末梢へとより多く放出し、腹腔内に拡がるが、雌の反応は少ないことが示唆された。また、雄では腹腔内顆粒球のアポトーシスが遅延することで、活性化した顆粒球が多く存在する可能性が考えられた。また、エンドトキシン血症下で IL-18 は経時的に増加したが、雌雄差が明らかとなり、過剰な IL-18 の存在が生存率に関与する可能性が示唆された。また、IL-18 はエンドトキシン血症下の骨髄球系のアポトーシスを雌でのみ促進している可能性が示唆された。以上より、顆粒球の細胞動態とアポトーシスには性差が存在し、IL-18 は性別により血中濃度や顆粒球系細胞に対する作用が異なることが明らかとなった。
（Shock, in press.）1190 文字

指導教員氏名　宇佐美　眞

（別紙１）

論文審査の結果の要旨

氏　名	青山倫子		
論文題目	Gender difference in granulocyte dynamics and apoptosis and the role of IL-18 during endotoxin-induced systemic inflammation (エンドトキシンによる全身性炎症下での顆粒球動態とアポトーシスにおける雌雄差とIL-18の役割)		
審査委員	区　分	職　名	氏　　名
	主　査	教授	宇佐美　眞
	副　査	教授	塩澤　俊一
	副　査	教授	鴨志田　伸吾
	副　査		印

要　　旨

雌雄の wild type マウスと IL-18 knock out マウスを用い、LPS 投与後の生存率、骨髄細胞、末梢血、腹腔内細胞中の顆粒球のアポトーシス、及び pro-inflammatory cytokine である IL-18、TNF-α、IFN-γ、IL-12p70、IL-6 の血中濃度を測定した実験である。それらの詳細な検討から、顆粒球の細胞動態とアポトーシスには性差が存在し、IL-18 は性別により血中濃度や顆粒球系細胞に対する作用が異なることが明らかとなった。

規定の単位を履修し、また本博士論文作成を通じて、研究の組み立て、実験方法、結果の解釈、および論文作成法に関して一定の基準に到達し、既に、海外学会４編、国内学会 10 編以上の発表を行っている。

以上より、博士論文として適切と判断される。

掲載論文名・著者名・掲載（予定）誌名・巻（号），頁，発行（予定）年を記入してください。

Gender difference in granulocyte dynamics and apoptosis and the role of IL-18 during endotoxin-induced systemic inflammation・Aoyama M, Kotani J, Usami M・Shock, in press, 2009