

氏 名	大嶋 直樹
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	甲第 3 2 4 号
学位授与年月日	平成 2 2 年 3 月 9 日
審 査 委 員	主査 教授 丸山 理留敬 副査 教授 富岡 治明 副査 教授 田中 恒夫

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

自然免疫において, Toll-like receptor (TLR) は中心的な役割を果たし, TLR に ligand が結合することにより, そのシグナル伝達で最終的には NF κ B が活性化され, 種々の炎症性 cytokine の放出に繋がる. 一方 TLR 経路の負の制御因子も既に知られており, 炎症時の過剰な免疫応答の抑制を担っている. なかでも TLR ligand や TNF α で誘導される A20 が近年注目を集めているが, 消化管上皮での自然免疫応答における役割はまだ不明確である. 申請者は TLR family のなかで TLR-5 に着目し, まずヒト大腸癌の培養細胞株を用いて, ligand である flagellin (Fla) を加えると IL-8 タンパクの産生や NF κ B の mRNA レベルが上昇するとともに, A20 の mRNA レベルも IRAK-M や Tollip など他の負の制御因子に先んじて, 投与後早期に誘導されることを RNase protection assay 等で確認した. また, マウスの腸上皮細胞でも同様な実験を行ない Fla 刺激で A20 が投与後短時間で誘導されることを確かめた. さらに, デキストラン硫酸ナトリウム誘発大腸炎マウスの腸粘膜でも A20 の mRNA が経時的に誘導され, Fla の経肛門的投与によっても上皮細胞に A20 タンパクの発現が誘導されることを免疫組織化学および flow cytometry で確かめた. 最後に A20 の免疫寛容への関与を, ヒト大腸細胞株において A20 の siRNA による knockdown を使って調べたが, 免疫寛容の成立には影響していないことが確認された. 本研究により, 大腸上皮細胞の TLR5 シグナル伝達において, A20 が Fla 刺激により早期に誘導され, 炎症を抑制する負の制御因子であり, 消化管粘膜の自然免疫応答において, 重要な役割を担っていることが示唆された.