

氏 名	李 永宇
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第356号
学位授与年月日	平成23年3月18日
審 査 委 員	主査 教授 富岡 治明
	副査 教授 安井 幸彦
	副査 教授 内尾 祐司

論文審査の結果の要旨

細胞内には主に2つの蛋白質分解系が存在する。1つがユビキチン・プロテアソーム系であり、もう1つがオートファジーである。オートファジーはすべての真核生物に保存されている機構であり、飢餓に対する適応現象のみならず、自己蛋白質分解によって様々な生命現象を制御している。申請者は、消化管におけるオートファジーと自然免疫の相互作用に着目し、特に消化管自然免疫の最前線で機能する上皮細胞を用いて検討をおこなった。大腸上皮細胞株では、Toll様受容体（TLR）のリガンドであるLPS（TLR4）、flagellin（TLR5）、Pam2CSK4（TLR2）の刺激に応答した炎症性サイトカイン（IL-8）産生の有意な増強がみられたが、オートファジーは、TLRのリガンド刺激の有無に関係なく恒常的に誘導されていることが明らかになった。さらに、消化管上皮細胞の自然免疫応答におけるオートファジーの意義を明らかにする目的で、オートファジー系の主要な関連遺伝子であるAtg7をsiRNAを用いてノックダウンし、オートファジーの抑制系を*in vitro*で確立した。siRNAによってオートファジーが抑制された上皮細胞では、TLRリガンドの刺激に応答してのIL-8産生が有意に減少した。以上のことから、消化管上皮細胞に恒常的に誘導されているオートファジーは、正常な自然免疫応答を維持するために必要な機構であることが明らかとなった。本研究では、消化管上皮細胞の自然免疫応答におけるオートファジーの意義を示唆する新しい知見が得られており、学位授与に値するものと判断した。