

氏名	古谷 聡史
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第342号
学位授与年月日	令和8年3月4日
審査委員	主査 教授 齊藤 泰之
	副査 教授 飯笹 久
	副査 教授 一瀬 邦弘

論文審査の結果の要旨

感染後過敏性腸症候群 (PI-IBS) の発症には感染といった環境因子に加え、遺伝的素因の関与が指摘されており、CanadaのWalkertonでの大規模な水質汚染による集団感染性腸炎の追跡研究では、Toll-like receptor (TLR) 9の一塩基多型 (SNP) がPI-IBSの独立したリスク因子として報告されたものの、その詳細な機序は不明であった。そこで本研究では、TLR9シグナル欠如がPI-IBS様病態の形成にどのように寄与するかを解明するため、*Citrobacter rodentium*を野生型 (WT) およびTLR2/4/9欠損 (KO) マウスへ経口感染させ、感染6週後の回復期にバロスタットを用いた直腸伸展刺激で内臓知覚を定量評価した。さらに、組織学的炎症、腸管透過性、腸内細菌叢、炎症性・制御性サイトカイン遺伝子発現など多面的解析を行った。その結果、TLR9KOマウスにおいてのみ回復期に顕著な内臓知覚過敏が認められた。急性期の粘膜炎症はWTよりむしろ軽度で、回復期にも持続炎症や透過性亢進を示さず、内臓知覚過敏は粘膜炎症非依存的であった。また、細菌叢解析および糞便微生物移植からはdysbiosisの部分的関与が示唆された。さらに、microarray解析、PCR、免疫染色により、感染後のTLR9KOマウス結腸上皮でブラジキニンB1/B2受容体 (BDKRB1/BDKRB2) がWTより高発現していることを同定した。加えて、BDKRB1拮抗薬R715およびBDKRB2拮抗薬HOE140は内臓知覚過敏をいずれも有意に抑制した。以上より、TLR9シグナル低下がブラジキニン受容体の発現亢進を介してPI-IBSを惹起し得ること、同受容体拮抗が新規治療戦略となる可能性が示された。