

氏 名 大嶋 直樹
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第324号
学位授与年月日 平成22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。