

氏名	角田 力
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第341号
学位授与年月日	平成22年12月1日
審査委員	主査 教授 原田 守 副査 教授 川内 秀之 副査 教授 田中 恒夫

### 論文審査の結果の要旨

Intestinal epithelial cells (IECs)は、腸管内病原体に対する生体防御の最前線を担っている。IECsは、Toll-like receptors (TLRs)などで病原体特有の分子パターンを認識することにより自然免疫を誘導する。しかし、腸管での炎症反応は、正と負のバランスで制御されており、TLRを介する炎症反応を負に制御する分子も知られている。今回申請者は、TLRシグナルを負に制御するsingle immunoglobulin interleukin-1R-related molecule (SIGIRR)に注目し、IECsでの炎症に伴うSIGIRRの発現の変化とその機序を検討し、以下のことを明らかにした。①潰瘍性大腸炎患者の生検サンプルをreal-time PCR法と免疫組織染色法で解析したところ、非炎症部と比較して、炎症部のIECsではSIGIRRの発現が低下している。②trinitrobenzene sulfonic acidやdextran sodium sulfate(DSS)を投与するマウスの大腸炎モデルでは、大腸炎の出現後、急速にSIGIRRの発現が減少するが、その後、徐々に回復する。③DSSで大腸炎を生じたマウスのIECsをフローサイトメトリー法で解析したところ、正常マウスのIECsと比較し、SIGIRRの発現が減少している。④SIGIRRの発現をsiRNAにより低下させた大腸癌細胞をLPSで刺激すると、SIGIRRの発現が減少するとともに、NF- $\kappa$ Bシグナルが促進され、IL-8の産生が亢進する。⑤LPS刺激後のSIGIRRの発現減少は、SIGIRRのプロモーターへの転写因子SP1の結合が抑制されるためである。以上のように、IECsに発現し、腸管での自然免疫を負の制御しているSIGIRRの発現の変化とその機序が明らかとなり、ヒト大腸炎疾患の病態の理解を深めるための新たな知見が得られた。