



TLR7 Ligand Ameliorates TNBS Colitis by Induction of CCR9 and Accumulation of Regulatory T Cells

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-07-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 良磨 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000110

論文内容要旨

しめい 氏名	すずきりょうま 鈴木 良磨
学位論文題名	TLR7 Ligand Ameliorates TNBS Colitis by Induction of CCR9 and Accumulation of Regulatory T Cells
<p>【背景】 これまでに大腸の恒常性の維持に、腸内細菌による TLR9 の活性化が重要な役割を担っていることが報告されている。TLR9 のリガンドと同様に、TLR7 のリガンドの Imiquimod (IMQ) は形質細胞様樹状細胞(pDC) を刺激し 1 型 IFN の産生を促すことが知られている。そこで今回、腸炎モデルマウスを用いて IMQ による腸炎抑制効果を評価し、その免疫学的メカニズムについて検討した。</p> <p>【方法】 Trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) の腸内投与により、腸炎を発症した Balb/c マウスに連日の IMQ の腹腔内投与を行った。</p> <p>腸炎の評価として体重減少、組織学的スコアリングを用いた。</p> <p>IMQ を投与したマウスの脾臓および腸間膜リンパ節を採集し、mRNA の発現を RT-PCR にて測定した。サイトカイン量は ELISA 法にて測定した。</p> <p>大腸組織中の制御性 T 細胞(Treg)とケモカインの発現を免疫染色にて評価した。</p> <p>pDC からの 1 型 IFN による Treg の誘導を検証するため、マウスの脾臓より分離した CD4 陽性 T 細胞と pDC を共培養後に IMQ にて刺激し、上清中のサイトカイン量を ELISA 法にて測定した。</p> <p>【結果】 IMQ の投与により TNBS により発症した腸炎は著明に抑制された。</p> <p>大腸組織において IMQ の投与により TNF-α の mRNA 発現は抑制され、一方、IL-6, IFN-β, TGF-β の発現の増強を認めた。</p> <p>腸間膜リンパ節において IMQ の投与により TLR7, IFN-β, TGF-β, Foxp3 の mRNA の発現の増強を認めた。</p> <p>炎症腸管において、免疫染色にて Treg と CCR9 を発現している細胞を認めた。</p> <p>IMQ 投与後の腸間膜リンパ節を抗 CD3/抗 CD28 抗体にて刺激したところ IL-10 の産生の増強を認めた。</p> <p>マウス脾臓からの CD4 陽性 T 細胞と pDC の共培養を IMQ で刺激したところ、フローサイトメトリーでは CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg への分化を指摘できなかった、上清中の IL-10, TGF-β の産生増加を認めた。</p> <p>【結論】 IMQ は CCR9 の発現を介して Treg の炎症腸管への遊走を促進し TNBS 腸炎を抑制する。このことにより IMQ は炎症性腸疾患の治療において画期的薬剤となり得</p>	

学位論文審査結果報告書

平成 26 年 1 月 15 日

大学院医学研究科長様

下記の通り学位論文の審査を終了したので報告いたします。

記

- 1 申請者 所属 消化器・リウマチ膠原病内科学講座
氏名 鈴木 良磨
- 2 学位論文題名 TLR7 Ligand Ameliorates TNBS Colitis by Induction
of CCR9 and Accumulation of Regulatory T cells

学位論文予備審査会にて別紙のごとく指導・助言を行い、申請者の回答および修正した論文を検討した結果、適切な内容と考えられますので、これを持って学位論文予備審査を終了いたします。

以上

論文審査委員 主査 竹之下 誠一
副査 錫谷 達夫
副査 中村 泉