

審査の結果の要旨

氏名 畑尾史彦

本研究は“亜致死量の endotoxin (Lipopolysaccharide; LPS) の前投与を行うと、引き続き致死量の endotoxin を暴露した際の炎症反応は軽減し、その結果として生存する”という endotoxin tolerance と呼ばれる現象を臨床的に応用しうるか検証し、さらに LPS receptor である Toll-like receptor を介する刺激経路において endotoxin tolerance のメカニズムを明らかにすることを試みたものであり、以下の結果を得ている。

1) ラットに LPS による前処置をした群は、対照群において全例が死亡する致死量の LPS を投与した場合、70%が生存した。同じ濃度の合成 LPS receptor agonist である ER-803058 (ER) にて前処置をした群では、その毒性が低いにもかかわらず 90%が生存した。また、致死量 LPS 投与 2 時間後の血漿中の TNF- α 濃度を比較すると、対照群と比較して LPS 群では有意に抑制されていたのに対し、ER 群では低値を示す傾向にはあったが、統計学的有意差は見られず抑制の程度は軽いことが示唆された。すなわち ER による前処置をすると致死量 LPS に対して、免疫反応の過度な抑制をせずに高い抵抗性をもたらすことが示された。

2) TLR2、TLR 4、TLR 9 の前処理によって一部の例外を除いて TNF- α の産生が抑制された。また、TLR 3、TLR 4、TLR 9 の前処理によって NO の産生が抑制された。すなわちシグナル伝達経路を共有する Toll-like receptor (TLR) 間では概ね cross tolerance が成立し、LPS 以外の薬剤を用いても LPS 刺激に対して耐性誘導がなされることが示された。

3) TLR2、TLR 4、TLR 9 の刺激によって Interleukin-1 receptor associated kinase (IRAK)-1 および IRAK-4 の down regulation が見られた。IRAK-4 の down regulation は IRAK-1 よりも遅れて見られた。また IRAK-4 mRNA の発現には変化が見られず、分解産物と考えられる band の出現すること、およびこの現象が蛋白分解酵素阻害薬、NF- κ B 阻害薬などによって阻害されることが示された。すなわち TLR 刺激によって、TLR シグナル伝達に重要であると考えられている IRAK-4 が分解されることを見出し、これが cross tolerance に寄与する可能性が示された。

以上、本論文は合成 LPS receptor agonist による endotoxin tolerance の誘導が可能であることを示し、また、各種 TLR receptor agonist によって endotoxin tolerance の誘導がなされることを示し、さらに signal 伝達経路の解析から TLR 刺激によって IRAK-4 の down regulation が起こることを明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった TLR 刺激による IRAK-4 自身が受ける影響について初めて示し、TLR signaling の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。