

審査の結果の要旨

氏名 後藤 義幸

本研究は腸管内に生息する共生細菌と宿主との共生関係構築機構に関与していると考えられているフコシル化上皮細胞の腸内細菌に対する機能並びにその誘導機構を明らかにするため、細菌特異的16S rRNAクローンライブラリー法を用いた腸内細菌叢のメタゲノム解析並びに宿主細菌認識受容体及びシグナル伝達分子欠損マウスを用いたフコシル化上皮細胞誘導に関与する細胞、分子の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 野生型マウスの回腸において通常観察されるフコシル化上皮細胞を欠失した *Fucosyltransferase2 (Fut2)* 欠損マウスでは、腸内細菌叢が変化、特に *Lactobacillus* の割合が減少しており、*Fut2* 欠損マウスにおける糞便中IgA抗体価を測定したところ、IgA抗体価の減少が観察された。
2. フコシル化上皮細胞の小腸内における分布を同定するために、 α 1,2-フコースを特異的に認識するレクチンUEA-1を用いて、小腸上皮細胞のレクチン組織染色を行ったところ、十二指腸部分ではフコシル化上皮細胞がほとんど観察されないのに対し、回腸部分では大部分の上皮細胞がフコシル化されている事が明らかとなった。さらに、無菌マウス及び抗生物質処理マウスでは、この回腸におけるフコシル化上皮細胞が消失する事から、フコシル化上皮細胞は腸内細菌由来の刺激により誘導される事が示された。
3. フコシル化上皮細胞の誘導機構を明らかにする目的で、代表的な宿主細菌認識受容体であるToll様受容体並びにToll様受容体の下流に存在する重要なシグナル伝達分子であるMyD88の各欠損マウスを解析したところ、MyD88欠損マウスにおいて、フコシル化上皮細胞が消失する事が示された。さらに、MyD88欠損マウスでは回腸上皮細胞における*Fut2*の発現が有意に低下していた。以上の結果から、MyD88はフコシル化上皮細胞誘導を司る重要な分子である事が示された。

4. フコシル化上皮細胞を誘導する細胞を同定するために、野生型マウス由来の骨髄並びに粘膜固有層CD11c陽性細胞をMyD88欠損マウスに移入したところ、フコシル化上皮細胞が誘導されてくる事から、粘膜固有層CD11c陽性細胞がフコシル化上皮細胞を誘導する事が示された。
5. フコシル化上皮細胞誘導における分子機構を明らかにするために、炎症性サイトカインの関与を解析したところ、野生型マウスの粘膜固有層CD11c陽性細胞において恒常的にTNF- α の発現が確認されるのに対し、MyD88欠損マウス並びに無菌マウスにおいて、その発現が有意に減少していた。
6. TNF- α 発現CD11c陽性細胞のサブセットを確認したところ、マクロファージ、及び好酸球分画の細胞において、恒常的にTNF- α の発現が確認された。これらの結果より、粘膜固有層マクロファージ並びに好酸球が共生細菌を認識し、恒常的にTNF- α を産生する可能性が示された。さらに、上皮細胞において恒常的にTNFR1の発現が確認された事から、TNF- α -TNFR1シグナル伝達機構がフコシル化上皮細胞の誘導に関与する可能性が示された。
7. TNF- α 欠損マウスを解析したところ、フコシル化上皮細胞が有意に減少しており、回腸上皮細胞におけるFut2の発現も有意に低下していた。さらに、野生型マウスの骨髄を移植する事によりフコシル化上皮細胞数が回復する事から、骨髄細胞由来TNF- α がフコシル化上皮細胞を誘導する事が示された。

以上、本論文は粘膜固有層 CD11c 陽性細胞によるフコシル化上皮細胞を介した腸内細菌との共生関係構築機構の存在を明らかにした。本研究は、これまでほぼ未解明であった宿主-共生細菌間の共生関係構築機構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。