

論文審査の結果の要旨

氏名 神谷 知憲

本論文はC型レクチン受容体であるDectin-1がマウス腸内細菌叢に与える影響と腸管免疫の恒常性維持における役割を述べた論文である。各章は、要約、略語集、序論、材料と方法、結果、図、考察、及び参考文献で構成されている。本文では、最初Dectin-1による腸内細菌の制御機構を解析し、次いで、Dectin-1のリガンドである β グルカンの由来についても検討を加えている。

「序論」においては、腸管での免疫恒常性維持機構が説明されている。共生関係にある微生物と宿主との関係について詳細に記述され、特定の腸内細菌の構成分子や代謝産物を中心に、腸粘膜固有層に存在する樹状細胞(DC)や自然リンパ球などへの作用とこれらに対する受容体などが紹介されている。腸内細菌が宿主と共生関係を保つためには、宿主が産生する抗菌物質が重要な役割を果たしており、これらの抗菌物質の産生誘導には自然免疫受容体と呼ばれる一群の分子が必要であることが述べられている。自然免疫受容体の一つであるDectin-1は真菌細胞壁の構成成分である β グルカンに対する受容体であり、真菌感染防御において重要な役割を果たす分子であるが、申請者は、 β グルカンが酵母やキノコなどの食品中に多く含まれることや、Dectin-1が腸管で発現していることから、腸管免疫系への作用を想定した。しかし、これまで腸管におけるDectin-1の機能は解析されていないことから、本論文において腸管免疫制御における役割、メカニズムを検討したものである。

「材料と方法」では、腸内細菌叢の解析法、腸管免疫細胞の精製、細菌・細胞培養法、マウス大腸炎モデルの誘導法、そして無菌飼育装置を用いた特定微生物叢を持つマウスの樹立について詳細に記述されている。

「結果」では、まずDectin-1欠損マウスでの腸管免疫系、及び腸内細菌叢の変化について報告している。デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)により大腸炎を誘導した際に、Dectin-1欠損マウスでは大腸炎が抑制され、炎症を抑制する制御性T細胞(Treg)が増加していることが示された。Treg増殖の原因として、Dectin-1欠損マウスでは腸内細菌中の*Lactobacillus murinus* 14221株(*L. murinus*)が大幅に増加していることを見出し、この菌を無菌動物に移植した場合も同様にTregの増加を認めた。これらの結果から、Dectin-1欠損マウスでは*L. murinus*が増殖するためにTregが増え、大腸炎を抑制することを明らかにした。次にDectin-1による*L. murinus*制御機構の検討をおこない、Dectin-1欠損マウスでは特異的に*L. murinus*の増殖を抑制する抗菌ペプチドであるS100A8が減少していることを明らかにした。次に、S100A8の誘導機構を解析し、腸管粘膜固有層におけるCD11b陽性細胞がDectin-1を発現しており、 β グルカン刺激によりこの細胞からIL-17Fが産生されることを示している。そしてIL-17Fは腸管上皮を刺激することによりS100A8を誘導し、

IL-17F 欠損マウスでは S100A8 の減少し、*L. murinus* が増加することを示した。この結果は、Dectin-1 が IL-17F 産生を誘導することにより S100A8 の発現が亢進し、その結果 *L. murinus* の増殖が抑制されることを示しており、腸内細菌制御機構の一つとして重要な知見である。さらに、腸内細菌制御に関与する β グルカンの由来を明らかにするため、腸内細菌、及び食事由来の β グルカンについて検討した。腸内細菌が β グルカンを保有しているかどうかを β グルカン認識蛋白質で検出を試みたが検出されず、また無菌マウスでも S100A8 発現に変化がないことから、細菌由来の β グルカンは Dectin-1 を介した腸内細菌制御には関与しないと結論した。一方、 β グルカンを含まない餌を投与したマウスでは、S100A8 の発現低下、*L. murinus* の増加、さらに Dectin-1 欠損マウスと同様に DSS 誘導大腸炎が抑制されることを明らかにし、食品由来の β グルカンが主として細菌増殖制御に関与している事を示した。

このように、本研究では腸内細菌叢解析、疾患モデルマウス、特定細菌叢保有マウスなどを用いた実験動物学的なアプローチを中心に、免疫学的、細胞生物学的、生物化学的なアプローチを組み合わせることによって、自然免疫受容体とサイトカイン、抗菌物質、腸内細菌、腸管免疫との関係を一つの繋がりとして証明した意義のある知見である。また食品成分の腸管免疫恒常性維持への関与を示した社会的にも意味のある成果である。

なお、本論文は岩倉洋一郎、唐策、角木基彦、大島健志朗、服部正平、西城忍、安達禎之、大野尚仁との共同研究であるが、全ての実験及び解析が論文提出者によって遂行されており、論文提出者の寄与が十分であると判断する。
したがって、博士(理学)の学位を授与できるものと認める。