

〔課程-2〕

審査の結果の要旨

氏名 三木 祥治

本研究は、腸管における免疫応答調節に寄与する分子機構及び常在性腸内微生物について解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 腸管内容物及び核酸で細胞刺激すると、腸炎抑制性サイトカインの遺伝子誘導がIRF3依存的に生じることを明らかにした。また、*Irf3*欠損マウスは野生型マウスと比較してDSS誘導性大腸炎に強い感受性を示したことから、IRF3を介した遺伝子誘導機構の大腸炎における生理的重要性が確認された。
2. 上記1.で示された抑制性サイトカイン誘導経路を活性化する腸内因子の探索を行った。無菌マウスの腸管内容物による刺激では腸炎抑制性サイトカインの遺伝子誘導が見られず、腸内細菌またはそれに付随して存在する微生物がこの経路の活性化に必要であると示唆された。そこでまず腸内細菌に着目し、腸炎抑制性サイトカインの遺伝子発現を活性化する菌の単離に成功した。さらに、そのような菌の遺伝子誘導能が、菌の培養を重ねることで変動することを明らかにした。
3. 上記2.の結果からバクテリオファージ(ファージ)に着目し、マウスの腸管常在性の新規ファージ及びその宿主菌の単離に成功した。さらに、それらの共刺激によって細胞刺激したところ、菌単独およびファージ単独刺激と比較して、腸炎促進に寄与する分子の遺伝子誘導が顕著に亢進することが明らかとなった。さらに腸炎を引き起こしたマウスでこれらの微生物数が増加していること、またマウスにこのファージを投与するとDSS誘導性大腸炎の増悪が見られたことから、このファージが腸炎の増悪に寄与することが示された。

以上、本論文はこれまで未知であった、腸管恒常性維持に寄与するサイトカイン誘導の分子機構の一端を明らかにし、さらに腸炎の増悪に寄与する腸内因子として常在性の新規バクテリオファージ及びその宿主菌の単離に成功した。これらの検討結果は今後の腸管免疫の新たな理解につながり、さらにバクテリオファージを用いた腸管免疫制御法の開発に貢献する可能性があると考えられ、学位授与に値すると判断した。