

審査の結果の要旨

氏名 李 鵬

腸管免疫システムにおいて、サイトカインは鍵となる働きをしている。インターロイキン6 (IL-6) は様々な機能を有するサイトカインであり、IL-6 受容体との反応により免疫関連細胞の活性化を惹起する。ケモカインの一つである CXCL10 は T 細胞、B 細胞および NK 細胞などの免疫細胞表面の受容体 CXCR3 と結合することにより免疫細胞の動員を促進する。これらはともに腸管免疫系の活性化に重要な働きをする一方で、その過剰な産生は腸炎症などの疾患を誘起・増悪させる。近年、野菜や果物などの天然物に由来するポリフェノールは、これらのサイトカインやケモカインの産生を増強あるいは低下させる働きをもつことが示されている。しかしながら、その作用機作については未だ不明な点が多い。本論文はリンゴ果皮由来の縮合タンニンやザクロ由来のポリフェノールを用いて、これらが腸管上皮細胞における IL-6 および CXCL10 の産生に与える影響を解明し、細胞内シグナリング経路に対する影響を解析することで作用機作を明らかにすることを目的としている。

第 1 章において研究背景および目的を述べた後、第 2 章および第 3 章ではマウス小腸上皮細胞株である MoS13 細胞における IL-6 および CXCL10 産生に対するリンゴ縮合タンニン(ACT)の影響を解析した。まず、第 2 章では、MoS13 細胞を Toll 様受容体 (TLR) 3 のリガンドである二重鎖 RNA (Poly I:C) で刺激して誘導された IL-6 産生を、ACT が抑制することを明らかにした。またその活性は ACT の重合度に依存的であった。ACT は IL-6 mRNA の安定性には影響を与えず、IL-6 遺伝子の転写活性を阻害することで IL-6 産生を抑制することが示された。さらに、高重合度の ACT は Poly I:C 刺激で誘導された p38、MEK1/2、JNK および I κ B のリン酸化を強く抑制したことから、ACT は NF- κ B および MAPK シグナル伝達経路を抑制することで IL-6 産生を抑制することが示唆された。

第 3 章では、MoS13 細胞における CXCL10 産生に対する ACT の影響を調べた。予想に反して、ACT は Poly I:C-TLR3 シグナル伝達経路依存的に誘導された CXCL10 産生を顕著に増強した。ACT は CXCL10 mRNA の安定性には影響せず、CXCL10 遺伝子の転写活性を増強することが示された。また、ACT は PI3K- IRF3 および PKC-MAPKs シグナル伝達経路を活性化することが示された。さらに ACT を BALB/c マウスへ経口投与した際にも、腸管粘膜で CXCL10 産生増強が認められた。第 2 章の結果とあわせ、ACT は IL-6 および CXCL10 の遺伝子発現に

対して異なる作用を示すことが明らかとなった。CXCL10 遺伝子は、NF- κ B および IRF3 と MAPKs 経路下流の AP-1 により転写制御されるのに対し、IL-6 遺伝子は NF- κ B、AP-1 の制御下にあり IRF3 の制御を受けないことが報告されている。ACT は PI3K-IRF3 経路と MAPK 経路を活性化し、NF- κ B 経路を抑制することで、両者に対する効果の違いが生じたものと考えられた。

第 4 章では、ザクロ由来ポリフェノールが腸管上皮細胞の CXCL10 産生に与える影響を解析した。ザクロの果肉抽出物 (PAE)、果皮抽出物 (PPE)、葉抽出物 (PLE) を 1%含む飲水を BALB/c マウスに 2 週間自由摂取させたところ、PPE 摂取時にのみ、腸管粘膜での CXCL10 遺伝子発現の有意な増加が認められた。MoS13 細胞に PPE を添加した場合にも CXCL10 産生および遺伝子転写活性の亢進が観察された。PPE 刺激は NF- κ B 経路を活性化せず、PI3K-IRF3 および PKC-MAPK シグナル伝達経路の活性化を介して、CXCL10 発現を亢進することが示されたことから、PPE はこれらのシグナル伝達経路の活性化を介して CXCL10 産生を誘導することが示唆された。

本研究では、リンゴ由来縮合タンニン (ACT) およびザクロ由来ポリフェノール、特に果皮抽出物 (PPE)が腸管上皮細胞において異なるシグナル伝達経路を介して IL-6 および CXCL10 遺伝子の発現を制御していることを明らかにした。これらの研究成果は、リンゴおよびザクロの摂取が腸管の炎症抑制および免疫賦活を介して健康維持に寄与する機構の一端を明らかにしたものであり、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士 (農学) の学位論文として価値あるものと認めた。