

氏名(本籍)	稲富 理 (滋賀県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第 520号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成18年3月24日
学位論文題目	Butyrate blocks interferon- $\gamma$ -inducible protein-10 release in human intestinal subepithelial myofibroblasts  (ヒト大腸筋線維芽細胞におけるIP-10発現と酪酸による抑制効果の検討)
審査委員	主査 教授 田中 俊宏 副査 教授 小笠原 一誠 副査 教授 岡村 富夫

## 論文内容要旨

*整理番号	525	(ふりがな) 氏 名	いなとみ おさむ 稲富 理
学位論文題目	<p>Butyrate blocks interferon-<math>\gamma</math>-inducible protein-10 release in human intestinal subepithelial myofibroblasts (ヒト大腸筋線維芽細胞における IP-10 の発現と酪酸による抑制効果の検討)</p>		
<p><b>[研究の目的]</b></p> <p>IFN<math>\gamma</math>-inducible protein-10 (IP-10)は CXC ケモカインファミリーに属し、T 細胞や単球の遊走因子として作用する。炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease; IBD) の病因は未だ明らかにされていないが、IL-10 ノックアウトマウス大腸炎に対し抗 IP-10 抗体が有効であることから、IBD の病態への IP-10 の関与が推測されている。ただ、大腸粘膜局所における IP-10 発現については明らかにされていない。ヒト大腸粘膜における IP-10 の産生とその制御機構について、ヒト大腸筋線維芽細胞を用いて検討した。</p> <p><b>[方法]</b></p> <p>(1) ヒト大腸粘膜より <math>\alpha</math>-smooth muscle actin 陽性、vimentin 陽性のヒト大腸筋線維芽細胞を単離した。(2) IP-10 mRNA の発現と培養上清中の IP-10 蛋白産生の検討にはそれぞれ Northern blot 法、ELISA 法を用いた。(3) IFN-<math>\gamma</math> および TNF-<math>\alpha</math> 刺激下での IP-10 産生に対する酪酸の効果を Northern blot 法および ELISA 法にて検討した。ヒストンアセチル化を阻害する Trichostatin A、および短鎖脂肪酸である酢酸、プロピオン酸の効果についても同様に検討した。(4) 転写因子 STAT1 の活性化について抗 STAT1<math>\alpha</math> 抗体を用いた免疫染色法で検討した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. \*印の欄には記入しないこと。

**[結果]**

(1) 非刺激下の筋線維芽細胞では IP-10 mRNA 発現は認めなかった。IFN- $\gamma$  と TNF- $\alpha$  の刺激により IP-10 mRNA の発現が誘導された。(2) これらの効果は濃度依存性、時間依存性に認められた。(3) 酪酸は 1mM 以上の濃度で IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  による IP-10 の mRNA 発現および蛋白産生を抑制した。Trichostatin A では部分的な抑制効果を認めた。プロピオン酸および酢酸には抑制効果は認められなかった。(4) STAT1 $\alpha$  の核内移行は酪酸により抑制されなかった。

**[考察]**

ヒト大腸筋線維芽細胞から IP-10 の産生が誘導され、またその制御には IFN- $\gamma$  と TNF- $\alpha$  が重要な役割を担っていることが明らかとなった。一方、酪酸は大腸筋線維芽細胞に直接的に作用し、IFN- $\gamma$  と TNF- $\alpha$  による IP-10 産生を著明に抑制した。これらのことは、筋線維芽細胞からの IP-10 産生が白血球由来の炎症性サイトカインのみならず、酪酸などの管腔内因子によっても制御を受けていることを示している。酪酸は IP-10 発現における主な転写因子 STAT1 活性化には関与せず、また IP-10 発現が TrichostatinA により抑制されたことから、ヒストンアセチル化の制御が酪酸の IP-10 抑制機序であることが推測された。

**[結論]**

大腸筋線維芽細胞は腸管局所において IP-10 を産生分泌している。この IP-10 の産生は、サイトカインや管腔内因子により制御されている。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	525	氏名	稲富 理
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease; IBD)の原因は未だ明らかにされていない。IFN-<math>\gamma</math>-inducible protein-10 (IP-10)は T 細胞や単球の遊走因子として作用するケモカインである。近年 IP-10 は IBD の病態への関与が推測されているが、腸管局所における IP-10 発現についての検討は十分されていない。本研究はヒト大腸筋線維芽細胞を用い、IP-10 の産生とその制御機構について検討したものである。</p> <p>その結果、(1) 大腸筋線維芽細胞は腸管局所において IP-10 を産生分泌していること (2) この IP-10 の産生は、IFN-<math>\gamma</math> や TNF-<math>\alpha</math> などの白血球由来サイトカインや酪酸などの管腔内因子により制御されていることを明らかにした。</p> <p>これらの研究成果は、IBD の病態形成における大腸筋線維芽細胞の役割について重要な知見を与えたものであり、博士 (医学) の学位授与に値するものと認められた。</p>			
(平成 18 年 2 月 20 日)			