

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 北川 昌洋

主論文 1編

Inhibition of CCL20 increases mortality in models of mouse sepsis with intestinal apoptosis.

Surgery Jul;154(1):78-88,2013

## 審査結果の要旨

ケモカインは、免疫細胞の遊走を引き起こして炎症の形成に関与するタンパク質である。その1つである CCL20 の獲得免疫での役割は知られていたが、感染の急性期の役割についてはあまり解明されていない。そこで申請者は、マウス敗血症モデルを用いて CCL20 が敗血症の急性期に果たす役割を解析した。

盲腸結紮穿孔腹膜炎モデルと細菌性腹膜炎モデルの2種類の敗血症モデルを作成し、それぞれ腹膜炎を発症させる2時間前に control IgG もしくは抗 CCL20 抗体を投与した。両モデルの生存率と免疫細胞の migration、細菌のクリアランスと血清のサイトカイン・ケモカイン（22種類）を測定し、検討したところ、どちらも control IgG 投与群に比べて抗 CCL20 抗体投与群で有意に生存率が低下していた。また、細菌性腹膜炎モデルでは、発症後2時間に空腸で mCCL20 が一過性に高発現しており、発症後24時間には空腸粘膜の陰窩細胞でのアポトーシス数が control IgG 投与群に比べて抗 CCL20 抗体投与群で有意に増加していた。さらに、血清のサイトカイン・ケモカインは抗 CCL20 投与群で発症2時間後に TNF- $\alpha$  が有意に高値となった。なお、抗 CCL20 抗体の投与は、細菌のクリアランスには関与していなかった。以上の結果より、CCL20 の阻害は、敗血症早期に血清 TNF- $\alpha$  値の上昇と小腸粘膜のアポトーシスの増悪を引き起こして死亡率を悪化させる、ということが示唆された。

TNF- $\alpha$  が TNF 受容体ファミリーを介して細胞をアポトーシスに誘導することはよく知られている。

申請者は、抗 CCL20 抗体の投与により mCCL20 が高発現する小腸に何らかの影響があり、TNF- $\alpha$  が高値となった結果、小腸でアポトーシスが増加して bacterial location から死につながったと推察したが、本研究においては抗 CCL20 抗体の投与と TNF- $\alpha$  高値の因果関係は証明しえなかった。

近年、IL17 を産生する Th17 細胞も CCL20 のリガンドである CCR6 を発現していることがわかってきた。Th17 細胞が分泌する IL-17 は小腸で CCL20 の発現を誘導し、CCR6/CCL20 系によって Th17 細胞は小腸に遊走して、小腸の炎症制御に関連していると報告されている。本研究は、CCL20 の中和が敗血症早期での小腸粘膜のアポトーシス数の増加を引き起こし、正常な免疫機能の破綻につながったことを示しており、CCL20 の中和と Th17 細胞との関連も推察される。

以上が本論文の要旨であるが、今まで解明されていなかった CCL20 の敗血症早期での役割を示した点で、医学的に価値ある研究と認める。

平成 28 年 2 月 18 日

審査委員 教授 佐和 貞治 ㊟

審査委員 教授 松田 修 ㊟

審査委員 教授 加藤 則人 ㊟