

## 論文内容の要旨

論文提出者氏名 北川 昌洋

論文題目

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

論文内容の要旨

CCL20 と CCR6 は、感染の後期にあたる獲得免疫での役割は知られていたが、感染の急性期での役割はあまり知られていなかった。そこで我々は、マウス敗血症モデルを用いて CCL20 の敗血症早期での役割を調べた。

生後 8~10 週の Balb/c(♂)マウスを用い、2 種類の敗血症モデルを作成した。CLP モデルは、小開腹下に結紮した盲腸に 21G 針で小孔をあけて腹腔内に還納することで腹膜炎の状態を作成し、細菌性腹膜炎モデルでは、培養した大腸菌 K-12 株 DH-5 $\alpha$  を一定数ずつ腹腔内投与することで腹膜炎を起こした。

手術前 2h・大腸菌投与前 2h に、control IgG・抗 CCL20 抗体を投与して両モデルの生存率を検討したところ、抗 CCL20 抗体投与群で有意差をもって死亡率が上昇した。

その原因を探るために、感染源である腹腔内への白血球の遊走能と好中球とマクロファージの比率、腹腔内の細菌のクリアランスを調べたが、いずれも有意差はなかった。このことから CCL20 が感染源の菌の排除には寄与していないことが示された。

細菌性腹膜炎モデルで mCCL20RNA の発現が亢進している時間と部位を調べたところ、空腸において発症 2 時間後に CCL20mRNA の発現が著明に亢進していることが判った。ただし、発症 4 時間後には発現量が定常状態に戻っており、感染の早期に一時的にだけ、著明に発現が亢進することが確認された。

敗血症早期に CCL20 が最も多く産生されるであろう空腸での、発症後 24h のアポトーシスを HE 染色と TUNEL 法を使って調べたところ、control IgG 投与群に比べて抗 CCL20 抗

体投与群で、有意に空腸粘膜上皮細胞のアポトーシス数が増加していた。このことから、CCL20が敗血症早期の空腸粘膜上皮細胞のアポトーシスに関与しており、阻害によってアポトーシス数が増加してしまうことが示された。

血清のサイトカイン・ケモカインを測定したところ、TNF- $\alpha$ に有意差を認めた。血清 TNF- $\alpha$  値は、control IgG 投与群、抗 CCL20 投与群の両群で発症後 2h にピーク値となり、その 2h の時に抗 CCL20 投与群で血清 TNF- $\alpha$  値が有意に増加していた。

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。このことと、CCL20 との直接的な原因は解明できなかったが、空腸でのアポトーシス数の増加と血清 TNF- $\alpha$  値の高値は関連があると考えられる。

抗 CCL20 抗体を投与した敗血症モデルで、CCL20 が最も多く産生される空腸粘膜でアポトーシスする細胞数が増悪し、アポトーシスを誘導する TNF- $\alpha$  が発症早期の血清で上昇していることがわかった。しかし、それ以上のことは解明できなかった。

CCL20 の感染の急性期での役割はあまり知られていなかったが、われわれの研究により、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、ということが判明した。