

氏 名 塩 谷 淳
学 位 の 種 類 博 士 (医 学)
学 位 記 番 号 博 士 第 5 9 2 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 2 1 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目 Epithelial overexpression of interleukin-32 in inflammatory bowel disease

(炎症性腸疾患病変粘膜上皮において IL-32 の発現が増強する)

審 査 委 員 主 査 教 授 谷 徹
副 査 教 授 大 久 保 岩 男
副 査 教 授 岡 部 英 俊

論文内容要旨

※整理番号	597	氏名 ふりがな	しおや まこと 塩谷 淳
学位論文題目	Epithelial overexpression of interleukin-32 α in inflammatory bowel disease (炎症性腸疾患病変粘膜上皮において IL-32 α の発現が増強する)		
<p>【目的】</p> <p>Interleukin-32 (IL-32) は 2005 年に報告されたサイトカインで、TNF-α や IL-6、MIP-2 などの炎症性サイトカイン、ケモカインを誘導することが報告されている。また、細菌などのペプチドグリカン認識する細胞内レセプターである NOD2 を介した自然免疫反応を増強するという報告もされている。IL-32 はヒト組織において白血球、脾臓、前立腺の他、腸管に分布している。また、臨床においては慢性関節リウマチの関節滑膜における IL-32 の発現亢進が報告され、炎症性疾患の病態に IL-32 の関与が考えられる。今回我々は、炎症性腸疾患における IL-3α の発現を検討し、IL-32α の誘導されるメカニズムを in vitro で検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>潰瘍性大腸炎、クローン病の症例（それぞれ 10 例）より内視鏡下生検および手術標本から凍結切片を作成し、IL-32α 抗体にて免疫染色法を行った。尚、大腸癌手術例の正常粘膜部分をコントロールとして染色した。また、大腸癌細胞株（HT-29、T84、Caco-2 細胞）を IL-1β、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、IFN-γ、TNF-α、TGF-β、LPS でそれぞれ刺激し、誘導される IL-32 を Northern blot 法および Western blot 法で検討した。IL-1β、IFN-γ、TNF-α については、共刺激下での IL-32α の誘導についても Northern blot 法で検討した。IL-32 が誘導されるシグナル伝達経路を検討するため、NFκB の活性化を阻害する adenovirus-IκBΔN と、AP-1 の活性化を阻害する adenovirus-DNcJUN をそれぞれ HT-29 細胞に導入し、IL-1β、TNF-α の刺激後の IL-32α 誘導を Northern blot 法で比較検討した。</p> <p>【結果】</p> <p>正常粘膜において IL-32α が上皮細胞に弱く発現していた。潰瘍性大腸炎、クローン病の病変粘膜では、上皮細胞での IL-32α 発現が増強していた。In vitro での検討においても、上皮細胞に弱く IL-32 発現は認められ、IL-1β、IFN-γ、TNF-α の刺激によって IL-32α が強く誘導された。また、IFN-γ と TNF-α で共刺激することで相乗的に IL-32 が誘導された。adenovirus-IκBΔN を導入した細胞では、IL-1β、TNF-α の刺激にて IL-32α 誘導が抑制されたものの、adenovirus-DNcJUN を導入した細胞では IL-32α 誘導は抑制されなかった。</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。

(続 紙)

【考察】

炎症性腸疾患の病変粘膜において、IL-32 α の発現亢進が認められた。IL-32 α はNF- κ BやP38MAPKの活性化を誘導し炎症性サイトカインを誘導することが報告されており、炎症性腸疾患の炎症粘膜上皮においてIL-32 α は炎症細胞浸潤や炎症性サイトカインを介して炎症性腸疾患の悪化に関与していると考えられる。

In vitroでは、IL-1 β 、IFN- γ 、TNF- α の刺激にて腸上皮細胞株からIL-32 α 発現が誘導された。TNF- α がIL-32 α の誘導因子であるとの報告は他の細胞などでは報告がなく、我々の報告が初めてになる。IL-32 α は当初、マクロファージにおいてTNF- α を誘導する炎症性サイトカインとして報告されていることから、炎症性腸疾患の病変粘膜において、上皮-マクロファージ間でIL-32 α とTNF- α のループを形成している可能性がある。さらにそのループはTh1サイトカインであるIFN- γ によって相乗的に増強されることが明らかとなった。

【結論】

炎症性腸疾患粘膜上皮においてIL-32 α 発現が増強していることを見出した。IL-32 α 誘導の機構からも、炎症性腸疾患の病態形成におけるIL-32 α の関与が示唆される。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	597	氏名	堀谷 淳
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨)</p> <p>本研究は、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）において、新規のサイトカインである IL-32α の発現が増強していることを報告し、腸管上皮細胞における IL-32α の誘導機構について解析したものである。</p> <p>症例の手術組織、内視鏡生検組織を用いた免疫染色法、real time PCR 法にて炎症性腸疾患の病変粘膜上皮において IL-32α の発現が増強することを示した。また、大腸癌細胞株を用いて、IL-1β、TNFα、IFNγ が IL-32 の誘導因子であることを示した。IL-32 誘導に関わる細胞内シグナル伝達経路は PI3K-Akt 経路の活性化と NF-κB、AP-1 の活性化が考えられた。IL-32α は、炎症性腸疾患の病態形成に関与している可能性がある。</p> <p>本論文は炎症性腸疾患の病変粘膜において IL-32α が誘導されていることを初めて検討した論文であり、炎症性腸疾患の病態解明に寄与するものと考えられる。よって、2009年2月5日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、博士（医学）の学位を授与するに値すると評価された。</p> <p style="text-align: right;">(平成21年2月10日)</p>			