




論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

甲・乙	氏名	古谷聡史	
学位論文名	Association Between Toll-like Receptor 9 Signaling Defect and Developing Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome		
学位論文審査委員	主査	齊藤泰之	
	副査	飯笹久	
	副査	一瀬邦弘	

論文審査の結果の要旨

感染後過敏性腸症候群（PI-IBS）の発症には感染といった環境因子に加え、遺伝的素因の関与が指摘されており、CanadaのWalkertonでの大規模な水質汚染による集団感染性腸炎の追跡研究では、Toll-like receptor（TLR）9の一塩基多型（SNP）がPI-IBSの独立したリスク因子として報告されたものの、その詳細な機序は不明であった。そこで本研究では、TLR9シグナル欠如がPI-IBS様病態の形成にどのように寄与するかを解明するため、*Citrobacter rodentium*を野生型（WT）およびTLR2/4/9欠損（KO）マウスへ経口感染させ、感染6週後の回復期にバロスタットを用いた直腸伸展刺激で内臓知覚を定量評価した。さらに、組織学的炎症、腸管透過性、腸内細菌叢、炎症性・制御性サイトカイン遺伝子発現など多面的解析を行った。その結果、TLR9KOマウスにおいてのみ回復期に顕著な内臓知覚過敏が認められた。急性期の粘膜炎症はWTよりむしろ軽度で、回復期にも持続炎症や透過性亢進を示さず、内臓知覚過敏は粘膜炎症非依存性であった。また、細菌叢解析および糞便微生物移植からはdysbiosisの部分的関与が示唆された。さらに、microarray解析、PCR、免疫染色により、感染後のTLR9KOマウス結腸上皮でブラジキニンB1/B2受容体（BDKRB1/BDKRB2）がWTより高発現していることを同定した。加えて、BDKRB1拮抗薬R715およびBDKRB2拮抗薬HOE140は内臓知覚過敏をいずれも有意に抑制した。以上より、TLR9シグナル低下がブラジキニン受容体の発現亢進を介してPI-IBSを惹起し得ること、同受容体拮抗が新規治療戦略となる可能性が示された。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者はPI-IBSの発症におけるTLRの影響について動物モデルを用いた多角的な解析を行なった。その結果、TLR9欠損がPI-IBSの客観的指標である内臓知覚過敏を誘導し、ブラジキニン受容体が機能的に関与することを明らかにした。本研究は学位論文として相応しい内容であり、審査時における発表および質疑応答も適切かつ的確であり、医学博士の学位を授与するに値すると判断した。（齊藤泰之）

申請者は、TLR9KOマウスが細菌感染後にPI-IBS様症状を呈し、腸内細菌叢の変化と腸上皮細胞におけるブラジキニン受容体発現の増加を明らかにした。さらに、本研究に関する基礎・臨床の多様な質問に的確に回答し、治療法開発につながる成果を示したことから、博士号授与に値する十分な能力を有すると判断した。（飯笹久）

申請者は、TLR9シグナル低下がPI-IBS様病態の形成に関与し、炎症非依存的な内臓知覚過敏を惹起すること、さらにブラジキニン受容体発現亢進および腸内細菌叢変化の関与を示し、新たな病態機序を提示した。質疑応答にも的確に対応しており、博士号授与に十分な価値を有すると判断した。（一瀬邦弘）

（備考）要旨は、それぞれ400字程度とする。