

学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部 門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	18D718	氏 名	高尾 健二郎
論文題目	Immunomodulatory effects of D-allose on cytokine production by plasmacytoid dendritic cells		
<p>(論文要旨)</p> <p>【背景と目的】</p> <p>D-アロースは、自然界にごく微量に存在する単糖のグループ「希少糖」に分類され、多くの生理的機能を発揮することが解明されてきた。例えば、活性酸素の産生抑制、高血圧の発症抑制、神経変性疾患や虚血性疾患などの治療への応用、癌細胞の増殖抑制作用などが知られている。その一方で、希少糖の免疫反応への影響については、ほとんど未解明であった。我々は自然免疫を担う樹状細胞 (Dendritic cell, DC) の機能を明らかにする研究を行っている。DCは、微生物成分で活性化されると種々のサイトカインを産生し、同時に抗原提示を行うことで、T細胞の活性化つまり獲得免疫を始動する。本研究では、マウス樹状細胞のサイトカイン産生に及ぼすD-アロースの効果について検討した。</p> <p>【材料・方法】</p> <p>マウス骨髄細胞を、Flt-3リガンドを含む培地でin vitro培養し、骨髄由来樹状細胞を分化誘導した。この樹状細胞に含まれている形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell, pDC) と、通常型樹状細胞 (conventional dendritic cell, cDC) をそれぞれ分画し、D-アロースを含む培地中で、Toll-like receptor 7 (TLR7) あるいはTLR9リガンド刺激を行った。刺激24時間後の培養上清に含まれるサイトカイン濃度をELISAで測定した。また、マウス脾臓および骨髄からpDCを分取し、D-アロース存在下でのサイトカイン産生を測定した。続いて、D-アロースを含む培地中での樹状細胞への蛍光標識CpG DNAの取り込みを、フローサイトメトリー解析した。さらに、pDCをTLR7あるいはTLR9リガ</p>			

ンドで刺激し、細胞内シグナル伝達分子の活性化についてウエスタンブロット解析した。

【結果】

D-アロースを含む培地中で、TLR7リガンドの一本鎖RNA (polyU)、あるいはTLR9リガンドのCpG DNAでpDCを刺激すると、interferon- α (IFN- α) およびinterleukine-12 (IL-12p40) 生産が、対照のD-グルコースを含む培地と比べて著しく減少した。一方、低分子型TLR7リガンドのイミダゾキノリン、またはグアノシンアナログでpDCを刺激しても、これらのサイトカイン産生は減弱しなかった。pDCと異なり、CpG DNAで刺激したcDCのサイトカイン産生 (IL-12p40とtumor necrosis factor- α) は、D-アロースを含む培地中でも減弱しなかった。D-アロースによるpDCのサイトカイン産生抑制は、pDCの細胞死誘導が原因ではなく、また、CpG DNAのエンドサイトーシス阻害によるものでもなかった。

polyUまたはCpG DNA刺激を行ったpDCの細胞内シグナル伝達分子のリン酸化について調べた結果、D-アロース存在下ではErk1/2、JNK/SAPK、p38 MAPKを含むMAPKファミリーのリン酸化が、対照のD-グルコース存在下と比較して減弱していた。一方、イミダゾキノリン刺激によるMAPKファミリーのリン酸化は、D-アロース存在下でも減弱していなかった。

【考察】

今回の結果から、D-アロースは、polyUまたはCpG DNAでpDCを刺激した場合にみられるサイトカイン産生を選択的に抑制する免疫調整能を有することが明らかになった。D-アロースによるpDCのサイトカイン産生抑制メカニズムを解析するために、細胞内シグナル伝達分子のリン酸化を評価した結果、polyUまたはCpG DNA刺激によるMAPKファミリーのリン酸化が、D-アロース存在下で抑制されることが明らかとなった。pDCのサイトカイン産生誘導には、MAPKシグナルの活性化が重要であることも示された。pDCによるI型IFN産生は、抗ウイルス免疫だけでなく、自己免疫疾患の発症にも関与している。今回の結果から、pDCによる過剰なサイトカイン産生が関与する自己免疫疾患の病態解明や、D-アロースを用いる新しい治療手段の開発が期待される。

掲 載 誌 名	Biochemical and Biophysical Research Communications		
	第 卷, 第 号		
(公表予定) 掲 載 年 月	Available online 17 August 2022	出版社 (等) 名	ELSEVIER
Peer Review	有		無

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。