

論 文 要 旨

氏 名	Chuencheewit Thongsiri
タイトル (日英併記)	<p><i>Schizophyllum commune</i> β-glucan: Effect on interleukin-10 expression induced by lipopolysaccharide from periodontopathic bacteria (歯周病原性細菌由来のリポ多糖による interleukin-10 発現に対するシゾフィランの影響)</p>
<p>論文の要旨 (日本語で記載)</p> <p>糖鎖 β-glucan は、免疫調節能を有し、主要な受容体である C 型レクチン dectin-1 との結合を介して、自然免疫および獲得免疫応答を制御する。しかしながら、歯周病原性細菌により惹起される免疫応答に対する β-glucan の作用については明らかにされていない。本研究では、真菌 <i>Schizophyllum commune</i> 由来の β-glucan であるシゾフィラン (SPG) が、マウスマクロファージ株において、歯周病原性細菌 <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> のリポ多糖 (LPS) によって誘導される抗炎症性サイトカインである interleukin-10 (IL-10) の発現に及ぼす影響とそれに関わる分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。</p> <p>マウスマクロファージ株 (J774.1 細胞) において、LPS による誘導される IL-10 の遺伝子およびタンパクの発現、および培養上清中への分泌は、SPG24 時間の前処理により有意に増強した。この増強は、dectin-1 過剰発現株 (Dectin-J774.1 細胞) では、コントロール株 (Control-J774.1 細胞) と比較して、顕著に観察され、SPG による LPS 誘導下の IL-10 発現の亢進は dectin-1 受容体を介することが明らかとなった。</p> <p>細胞内シグナル分子の解析において、SPG 前処理群では、LPS による nuclear factor kappa B (NF-κB) 経路の活性化の亢進を示す IκBα タンパクの分解が確認された。しかしながら、LPS 刺激による mitogen-activated protein kinase 経路に属するタンパクである p38 MAPK および extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK) のリン酸化に対する SPG の影響は観察されなかった。加えて、下流の分子である mitogen- and stress-activated kinase 1 (MSK1) および cAMP response element binding protein (CREB) の活性化レベルについて検討したところ、LPS により、MSK1 および CREB タンパクのリン酸化は共に誘導されるが、SPG 前処理群では MSK1 のみ、LPS によるリン酸化が亢進した。さらに、siRNA の遺伝子導入による MSK-1 のノックダウンにより、LPS による IL-10 の発現誘導は減弱した。このことから、SPG は dectin-1 との相互作用により、LPS により活性化される NF-κB-MSK1 経路の増強を介して、IL-10 の発現誘導を亢進することが示唆された。</p> <p>さらに、dectin-1 直下のシグナルの関与を解析するため、非受容体型チロシンキナーゼである spleen tyrosine kinase (Syk) に着目した。SPG の添加により、Syk のリン酸化が誘導され、これは Control-J774.1 細胞と比較して、Dectin-J774.1 細胞で顕著であった。さらに、Syk の選択的阻害剤である piceatannol の前処理群では、SPG による IL-10 の発現亢進、MSK-1 のリン酸化亢進、NF-κB 経路の活性化が、いずれも有意に抑制されることが示された。この結果から、dectin-1 を介した SPG による LPS 誘導下の IL-10 発現の増強に Syk の活性化が関与していることが示された。</p> <p>歯周病では、歯周病原性細菌が有する種々の生体防御反応からのエスケープ機構による局所の炎症応答の遷延化が病態に大きく関与すると考えられている。本研究の結果から、SPG が IL-10 発現誘導を介して、マクロファージの抗炎症作用を増強することが明らかとなり、SPG の歯周病治療への応用が、歯周病原性細菌に対する宿主の反応によって起こる炎症を調節し、新たな治療法の提案へと繋がる可能性が示唆された。</p>	