

氏名・(本籍) 北村 憲一 (滋賀県)
 学位の種類 博士(医学)
 学位記番号 博士第327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11年9月29日
 学位論文題目 Sodium Butyrate Blocks Interferon- γ -Induced Biosynthesis of MHC-Class III Gene Products (Complement C4 and Factor B) in Human Fetal Intestinal Epithelial Cells
 (ヒト腸上皮細胞にインターフェロン- γ により誘導される、主要組織適合性抗原Class III遺伝子産物(補体成分 C4、Factor B) 産生の酪酸による調節)

審査委員 主査 教授 小笠原 一 誠
 副査 教授 小玉 正 智
 副査 教授 馬場 忠 雄

論文内容の要旨

【目的】

腸管局所において補体成分が産生分泌され、分泌型 IgA とともに生体防御機構を構成している。これらの補体成分は腸管上皮細胞に由来するが、その産生分泌の制御機構については十分に解明されていない。我々は、ヘルパー T 細胞に由来するサイトカインの一つであるインターフェロン (IFN) - γ の補体成分 (C4、Factor B) の産生分泌に対する効果を検討するとともに、食物繊維の大腸内での発酵により産生される単鎖脂肪酸の一つである酪酸の効果についても検討した。

【方法】

細胞はヒト胎児由来腸上皮細胞株 INT407 を用いた。上清中の補体成分 C4 及び Factor B の濃度は ELISA 法にて測定した。C4、Factor B の mRNA 発現は Northern blot 法にて、さらに Factor B 遺伝子の転写活性について核 Run-on 法にて検討した。Stat-1 α 蛋白について、immunoblotting 法と蛍光免疫組織化学染色法にて確認した。

【結果】

IFN- γ は、濃度依存的、時間依存的に INT-407 より補体 C4、factor B を誘導した。酪酸は、濃度依存的に IFN- γ により誘導される C4、Factor B 産生を抑制した。IFN- γ の添加は、C4、Factor B の mRNA 発現を強く誘導したが、酪酸はこの誘導作用を抑制した。核 Run-on 法による検討では、IFN- γ は弱い Factor B 遺伝子の転写の活性化を誘導したが、酪酸はこの作用に対しては影響しなかった。IFN- γ は、Stat-1 α 及びそのリン酸化された蛋白の核内移動を誘導したが、この効果は酪酸の添加にても影響されなかった。この結果は、蛍光免疫組織化学染色法にても確認された。

【考察】

ヒト胎児由来腸上皮細胞を用い、ヒト腸管上皮からの C4、Factor B の産生調節機構の一端を明らかにした。IFN- γ は、C4 および Factor B の mRNA の発現を強く誘導したが、これらの遺伝子の転写活性に対する誘導作用は弱かった。すなわち、IFN- γ は、C4 および Factor B 遺伝子の転写後の過程においてこれらの遺伝子の mRNA 発現を調節しているものと考えられる。この作用として、mRNA の安定性の増強などの機序が考えられる。一方、酪酸は、濃度依存性に IFN- γ により誘導された C4、Factor B の産生を抑制したが、この効果は mRNA レベルでも確認された。酪酸は、Factor B 遺伝子の転写活性に対しては影響を示さなかったことより、IFN- γ の誘導した転写後の調節機構に影響したものと考えられる。転写の過程に影響していないことは、IFN- γ により誘導される転写因子 Stat-1 α の核内移動の面からも確認された。つまり、IFN- γ は Stat-1 α の核内移動を誘導したが、酪酸はこの効果に影響しなかった。酪酸の C4 および Factor B 産生に対する抑制効果は、

IFN- γ により誘導される Stat-1 α を介した遺伝子の転写の活性化には影響していないと考えられた。

【結 論】

腸管上皮細胞からの IFN- γ による C4、Factor B 産生誘導作用と、酪酸による抑制作用が示された。これらは、mRNA の転写後の過程で制御されているものと考えられた。腸管局所では、免疫担当細胞に由来するサイトカインのみならず、食物に由来する代謝産物による上皮細胞機能の制御機構が存在することが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

腸管上皮細胞による補体の産生と分泌の制御機構は、十分に解明されていない。今回、著者はヒト胎児由来腸上皮細胞株 INT407 を用い、IFN- γ の補体成分 (C4、Factor B) 産生と分泌に及ぼす影響を検討するとともに、食物繊維の発酵により産生される酪酸の効果を検討した。

その結果、IFN- γ は補体 C4、Factor B の産生と分泌を誘導し、酪酸はこの産生と分泌の亢進を抑制することが明らかになった。また、IFN- γ の添加により、C4、Factor B の mRNA 発現は強く誘導されたが、この誘導は酪酸により抑制された。核 Run-on 法では、IFN- γ による Factor B 遺伝子の弱い転写の活性化を認めたが、酪酸による影響は認められなかった。すなわち、IFN- γ 、酪酸は C4 および Factor B 遺伝子の転写後の過程において、これらの遺伝子の mRNA 発現を調整しているものと考えられた。

本研究は、ヒト腸管上皮細胞における補体の産生と分泌の制御機構について、分子生物学的手法により明らかにしたもので、博士 (医学) の学位授与に値するものと評価された。

なお、学術関連の試問を平成11年 8 月26日に行ったところ、合格と認められた。