

審査結果の要旨

博士論文題名..... Toll-like receptor 4 on intestinal smooth muscle cells directly mediates lipopolysaccharide-induced reduction in intestinal contractility (LPS誘因の腸管収縮力低下に関わるメカニズムについての研究)

所属専攻・分野名 医科学 専攻・ 先進外科学 分野

氏名 藤田 基生

腸管炎症時に消化管運動が低下し腸閉塞等の症状を引き起こすことは、敗血症・周術期等に臨床で見られる現象としては広く知られているものの、そのメカニズムの解明は未だ十分に行われていない。消化管筋層に存在する常在マクロファージが惹起する炎症性メディエーターが消化管運動の低下に関わっているとする報告がある。一方消化管運動低下の原因の一つとして知られている lipopolysaccharide(LPS) のレセプターである toll-like receptor 4 (TLR4) は消化管においてはマクロファージだけでなく他の様々な細胞 (mast cell や B リンパ球・平滑筋細胞) に発現していることが報告されている。

筆者は消化管筋層の平滑筋細胞に TLR4 が発現していることに着目し、LPS が直接平滑筋細胞の機能変化を起こしている可能性について検証した。特に LPS 曝露による消化管運動の低下の機序を探るために、toll-like receptor 4 (TLR4)ノックアウトマウスとマクロファージ除去の2つの操作を加えた時の LPS の影響をマグヌス管等を用いて検証した。

マグヌス管内のマウス小腸標本がムスカリン作動薬の bethanechol によって野生型マウスでは収縮するが、LPS 添加では減弱し、その一方で TLR4 ノックアウトマウスでは LPS 添加による小腸収縮の減弱は見られなかった。マクロファージを除去したマウスを用いた同様の実験では野生型マウスのものと同様に LPS 添加により小腸収縮の減弱を認めた。これらの標本の筋層の iNOS mRNA を測定したところ、野生型マウスの標本では LPS 曝露により iNOS mRNA が有意に上昇し、TLR4 ノックアウトマウスの標本では有意な上昇を認めなかった。マクロファージ除去したマウスの標本では、LPS 曝露により iNOS mRNA の有意な上昇を認めた。以上の研究結果より、LPS による腸管収縮の低下には TLR4 を含む経路が関わっていること、結果として産生される iNOS,NO が収縮低下の直接の原因となっている可能性、そしてこれらのメカニズムにはマクロファージよりも TLR4 を発現しているその他の細胞の寄与が大きいこと、つまり収縮に関わる筋層に限って言えば、平滑筋細胞が LPS を認識し収縮低下に直接関わっている可能性があることが示唆された。

本研究は、腸管炎症時の消化管運動低下のメカニズムを検討する上で有意義な知見をもたらした。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。