



IL-17A activated by Toll-like receptor 9 contributes to development of septic acute kidney injury

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-09 キーワード: 作成者: 内藤, 善隆 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003713

論文審査の結果の要旨

敗血症に伴って急性腎障害 (AKI) が生じることはよく知られているが、その機序は明らかでない。申請者の所属する研究グループは、傷害臓器が放出するミトコンドリア DNA が、Toll 様受容体 9 (TLR9) を介して敗血症性 AKI を起こすことを報告してきた。そこで申請者はさらに、TLR9 を介する刺激がどのような経路で AKI の発症に至るかを研究した。

Tlr9 ノックアウトマウス (*Tlr9KO*)、*Il-17a* ノックアウトマウス (*Il17aKO*)、コントロールとして野生型マウスに、盲腸結紮穿孔手術 (CLP) を行い、敗血症モデルとした。また、*in vitro* の実験系で TLR9 刺激から IL-17A 産生に至る経路を樹状細胞と T 細胞を用いて検討した。

Tlr9KO では野生型マウスと比較し、CLP 後の血漿中及び腹腔中 IL-17A 濃度が低下し、脾臓での IL-23 の mRNA 発現が減弱していた。*In vitro* の培養系において、骨髄細胞由来樹状細胞は TLR9 刺激により IL-23 を産生し、IL-23 は単離した $\gamma\delta$ T 細胞の IL-17A 産生を誘導した。野生型マウスに比べ *Il17aKO* と *Tlr9KO* の両マウスとも、CLP 後の生存率が高く、AKI 発症程度が低く、*Tlr9KO* での低発症 AKI は IL-17A 投与により増悪した。以上より、敗血症において産生される TLR9 リガンドは、樹状細胞を刺激し IL-23 産生を促し、次いで IL-23 は $\gamma\delta$ T 細胞の IL-17A 産生を維持させ、最終的に IL-17A が AKI を引き起こす直接の因子になると結論された。

In vivo において樹状細胞の役割が検討されていないなどの制約はあるものの、敗血症の動物モデルと *in vitro* の実験系を補完させ、申請者は敗血症の最初期に起こる TLR9 刺激から IL-17A 産生に至る経路を詳細に研究した。この経路に関わる因子は敗血症の治療標的になる可能性も示唆した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 戸倉 新樹

副査 須田 隆文

副査 竹内 裕也