

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	自然免疫システムの活性化を用いた炎症性腸疾患新規治療法の開発				
研究テーマ (欧文) AZ	Development of a new therapy for inflammatory bowel diseases by activation of innate immunity				
研究氏代表名者	カナ CC	姓)ワタナベ	名)トモヒロ	研究期間 B	2007 ~ 2008 年
	漢字 CB	渡邊	智裕	報告年度 YR	2009 年
	ローマ字 CZ	WATANABE	TOMOHIRO	研究機関名	京都大学大学院
研究代表者 CD 所属機関・職名	京都大学大学院医学研究科消化器内科学 助教				
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) 申請者は Muramyl Dipeptide (MDP) による NOD2 の活性化が Toll-like receptor 2 (TLR2) を介する炎症反応を負に制御し、腸管免疫の恒常性を維持し、腸炎の発症を抑制していることを証明している (Watanabe T et al., Nature Immunology 2004;5:800-808, Immunity 2006;25:473-485)。本研究においてはこの知見をさらに発展させるべく、In Vitro 及び In Vivo での実験を遂行し、以下の知見を得た。1) MDP で予め NOD2 を活性化されたヒト樹状細胞では引き続いて TLR2, 3, 4, 5, 9 ligands で刺激しても、NF-kappaB の核内移行が起こらず、炎症性サイトカインの産生が抑制される (図 1 参照)。2) その分子機序は NOD2 の活性化で誘導された IRF4 が TLR 経路シグナル伝達分子である MyD88, TRAF6, RICK と結合し、NF-kappaB の活性化を防止するためである。IRF4 による NF-kappaB 経路の抑制効果はユビキチン経路を介するものである。3) MDP を予め投与されたマウスは Dextran sodium sulfate の飲水による急性腸炎及び TNBS の経直腸投与による急性腸炎の発症が予防され、その効果は IRF4 に依存する。4) IRF4 の遺伝子導入療法により TNBS 腸炎の発症は抑制される。 上記の事実から、MDP による NOD2 の活性化は腸内細菌由来の TLR2 だけではなく、多くの TLR 経路を抑制し、腸管免疫の恒常性を維持し、炎症を抑制していることが明らかとなった。その分子機序としては NOD2 の活性化により誘導された IRF4 が TLR のシグナル伝達経路のユビキチン化を阻害している可能性が示唆された。今後は NOD2 による TLR 経路への抑制効果が獲得免疫反応に及ぼす効果を慢性腸炎モデルを用いて、分子レベルで検討したいと考える。					
キーワード FA	炎症性腸疾患	サイトカイン	NOD2	TLR	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Muramyl dipeptide activation of NOD2 negatively regulates TLR9-induced Th1 chemokine production							
	著者名 ^{GA}	Watanabe et al.	雑誌名 ^{GC}	Submitted for publication					
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis							
	著者名 ^{GA}	Chung et al	雑誌名 ^{GC}	Liver International (in press)					
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Background & Aims; Although a sub-population of patients with Crohn's disease bears nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2) mutations, the mechanisms how NOD2 mutations cause Crohn's disease are not completely understood. We previously showed that NOD2 negatively regulates Toll-like receptor (TLR)-mediated pro-inflammatory cytokine responses by down-regulating NF- κ B activation. Since Th1 chemokines such as IP-10 and I-TAC play a critical role in the development of colitis by recruitment of pathogenic Th1 cells into the colon, we studied whether NOD2 has any regulatory roles in the production of Th1 chemokines.

Methods; Human monocytes and plasmacytoid dendritic cells (pDCs) from healthy controls were stimulated with muramyl dipeptide (MDP, NOD2 ligand) in combination with each TLR ligand from one through nine.

Results; MDP activation of NOD2 negatively regulates TLR9-mediated Th1 chemokine production in human monocytes and pDCs. Production of IL-8 and MDC mediated by TLR9 activation is not altered by MDP activation of NOD2. This reduction in Th1 chemokine response is associated with inhibition of IFN- α production. MDP abrogated activation of IRF3 and IRF7, but not NF- κ B subunit p65. Systemic administration of MDP protect mice from exacerbation of dextran sodium sulfate-colitis induced by systemic administration of CpG, a TLR9 ligand.

Conclusions; NOD2 negatively regulates TLR9-mediated IFN- α production and subsequent Th1 chemokine responses, which may play a protective role in the maintenance of intestinal homeostasis against commensal flora.