

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25870165

研究課題名(和文)急性放射線性消化管症候群におけるTLR3の役割

研究課題名(英文)Study on the role of TLR3 in radiation-induced gastrointestinal syndrome

研究代表者

武村 直紀 (Takemura, Naoki)

東京大学・医科学研究所・特任助教

研究者番号：50648699

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、放射線事故あるいは癌治療において高線量の放射線が腹部に照射された場合に消化管上皮組織が破綻して生じる急性障害(gastrointestinal syndrome; GIS)の病態形成に自然免疫が寄与するかを検証した。結果として、TLR3欠損マウスやTLR3阻害剤を投与したマウスではGISが軽度になることを見出した。TLR3がGISに寄与する機序を調べたところ、小腸陰窩の上皮細胞増殖領域では放射線による細胞死に加えて、TLR3依存的な細胞死が起きて、上皮構造破綻を増悪させていることが示唆された。本研究により、自然免疫を標的としたGISの新たな予防・治療戦略の開発が進むと期待される。

研究成果の概要(英文)：Gastrointestinal syndrome (GIS) is an acute illness that occurs owing to collapse of intestinal epithelium upon exposure to high amounts of ionizing radiation in nuclear accident or cancer treatment. In this research, we identified that mice deficient in the innate immune receptor Toll-like receptor 3 (TLR3) show substantial resistance to GIS and that an inhibitor of TLR3-RNA binding also ameliorates GIS, suggesting the critical role of TLR3 in the pathogenesis of GIS. We also revealed that, TLR3 induces extensive cell death in small intestinal crypt following the crypt cell death initially induced by irradiation, aggravating destruction of intestinal epithelium. These findings will provide new therapeutic strategies targeting innate immunity for the prevention of GIS.

研究分野：免疫学

キーワード：自然免疫 急性放射線性消化管症候群 TLR3 小腸陰窩 細胞死

1. 研究開始当初の背景

腸管は非常に放射線感受性の高い臓器で、8 Gy 以上の被曝で腸管上皮が傷害を受けて機能破綻し、吸収力低下による下痢や細菌感染のため腸炎を発症し亜急性に死亡する。これら急性期の症候は消化管症候群 (gastrointestinal syndrome; GIS) として知られており、効果的な予防・治療手段は未だ確立されていない。

2. 研究の目的

近年、特定の組織傷害では、自然免疫系による炎症の誘導が損傷を増悪させていることが明らかとなりつつある。このことから、GIS の病態形成に自然免疫が関与しているかを検討した。

3. 研究の方法

マウスにガンマ線を全身照射すると、ヒトの放射線障害をよく反映した症状を示す。自然免疫に関与する遺伝子を欠損したマウスに GIS を誘導して、野生型マウスと重症度を比較するとともに、差異がある場合にその原因を組織学的解析や分子生物学的手法により解析した。

4. 研究成果

Toll-like receptor (TLR)3 欠損マウスや TLR3 阻害剤を投与したマウスでは GIS が軽度になることを見出した。TLR3 が GIS に寄与する機序を調べたところ、小腸陰窩の上皮細胞増殖領域では放射線による細胞死に加えて、TLR3 依存的な細胞死が起きて、上皮構造破綻を増悪させていることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Naoki Takemura, Takumi Kawasaki, Jun Kunisawa, Shintaro Sato, Aayam Lamichhane, Kouji Kobiyama, Taiki Aoshi, Junichi Ito, Kenji Mizuguchi, Thangaraj Karuppuchamy, Kouta Matsunaga, Shoichiro Miyatake, Nobuko Mori, Tohru Tsujimura, Takashi Satoh, Yutaro Kumagai, Taro Kawai, Daron M Standley, Ken J Ishii, Hiroshi Kiyono, Shizuo Akira, Satoshi Uematsu. Blockade of TLR3 protects mice from lethal

radiation-induced gastrointestinal syndrome. *Nat Commun.* 2014 Mar 18;5:3492.

〔学会発表〕(計 9 件)

Naoki Takemura, Satoshi Uematsu. Interaction of eosinophils with alpha-SMA+ stromal cells create a positive feedback loop for fibrosis of small intestine after abdominal irradiation. The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 2015 Nov; Sapporo, Japan.

Naoki Takemura, Satoshi Uematsu. TLR3 EXACERBATES RADIATION-INDUCED GASTROINTESTINAL SYNDROME BY INDUCING EXTENSIVE CRYPT CELL DEATH. Japan Australia Meeting ON CELL DEATH. 2015 Oct; Melbourne, Australia.

Satoshi Uematsu, Naoki Takemura. Resident myofibroblasts and eosinophils create a mutual activation loop for submucosal fibrosis in small intestine after abdominal irradiation. TOLL2015. 2015 Sep; Marbella, Spain

Naoki Takemura. Innate Immune Responses in Radiation-induced Intestinal Injury. The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR 2015) Symposium. 2015 May; Kyoto, Japan.

Naoki Takemura, Satoshi Uematsu. Blockade of TLR3 protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome. 2015 Keystone Symposia Conference C1: Gut Microbiota Modulation of Host Physiology: The Search for Mechanism. 2015 Mar; Keystone, USA.

Naoki Takemura, Kouta Matsunaga, Satoshi Uematsu. Resident myofibroblasts and eosinophils mediate radiation-induced intestinal fibrosis. The 43rd Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 2014 Dec;

Kyoto, Japan.

Naoki Takemura, Satoshi Uematsu. Blockade of TLR3 protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome. The 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity. 2014 Sep; Nara, Japan.

Naoki Takemura, Shizuo Akira, Hiroshi Kiyono, Satoshi Uematsu. TLR3 As an Exacerbating Factor for Radiation-Induced Gastrointestinal Syndrome. The 42th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 2013 Dec; Chiba, Japan.

Naoki Takemura, Hiroshi Kiyono, Shizuo Akira, Satoshi Uematsu. TLR3/dsRNA complex inhibitor protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome. The 12th Awaji International Forum on Infection and Immunity. 2013 Sep; Hyogo, Japan.

〔図書〕(計7件)

武村直紀, 植松智. 放射線誘導性細胞死が引き起こす臓器障害に対する自然免疫学的治療戦略. 実験医学増刊号. 2016年34巻7号印刷中.

武村直紀, 植松智. 放射線誘導性腸管上皮傷害におけるTLR3の役割. 炎症と免疫. 2016年24巻1号:10-16頁.

武村直紀, 植松智. 放射線誘導性小腸上皮傷害におけるTLR3の役割. 臨床免疫・アレルギー科. 2015年64巻1号:70-77頁.

武村直紀, 植松智. Toll様受容体と急性放射線性消化管症候群. 医学のあゆみ. 2015年235巻5号:403-409頁.

武村直紀, 植松智. 急性放射線性消化管症候群におけるToll様受容体の

役割. 放射線生物研究. 2015年50巻1号:84-97頁.

武村直紀, 植松智. 放射線誘導性腸上皮傷害における増悪因子としてのTLR3の役割. 日本インターフェロン・サイトカイン学会ニュースレター. 2014年38号:19-30頁.

武村直紀, 植松智. TLR3を介した放射線誘導性腸上皮傷害機構. Isotope News. 2014年727巻:2-8頁.

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING RADIATION-INDUCED GASTROINTESTINAL SYNDROME

発明者: 植松智, 武村直紀, 審良静男

権利者: 植松智, 武村直紀, 審良静男

種類: 特許

番号: U.S. Patent Number: 61/859,814

出願年月日: 2013年07月30日

国内外の別: 国外

取得状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/research/papers/tlr3.php>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武村直紀 (Takemura, Naoki)

東京大学・医科学研究所・特任助教

研究者番号: 50648699

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者 ( )

研究者番号：