



Title	Surfactant protein-D attenuates the lipopolysaccharide-induced inflammation in human intestinal cells overexpressing toll-like receptor 4
Author(s)	阪, 龍太
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59558">https://hdl.handle.net/11094/59558</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	阪 龍太
論文題名 Title	Surfactant protein-D attenuates the lipopolysaccharide-induced inflammation in human intestinal cells overexpressing toll-like receptor 4 (サーファクタント蛋白Dは、TLR4発現を亢進させたヒト腸管細胞におけるLPS由来の炎症を制御する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>Necrotizing enterocolitis (NEC) is a devastating inflammatory disease of preterm infants that may depend on overexpression of toll-like receptor-4 (TLR4) in the immature intestine. Surfactant protein (SP)-D is a member of the collectin family and plays an important role in innate immunity, particularly in the airways. Although SP-D also exists in the intestines, little is known about its function. This study investigated whether SP-D can attenuate the inflammatory response of TLR4-overexpressing embryonal intestinal cells.</p>	
〔方法(Methods)〕	
<p>All experimental procedures were performed using the human intestinal cell line INT407 originally derived from human embryonal intestines. Platelet-activating factor (PAF), reported to be elevated in NEC patients, was used to induce TLR4 overexpression in the human embryonal intestinal cell line INT407. TLR4 expression was measured using quantitative real-time PCR. Inflammatory responses to PAF (5 <math>\mu</math>M), the TLR4 agonist lipopolysaccharide (LPS, 100 ng/ml), PAF + LPS, and PAF + LPS following SP-D pretreatment (20 <math>\mu</math>g/ml) were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of interleukin-8 (IL-8) release (in pg/ml).</p>	
〔成績(Results)〕	
<p>Expression of TLR4 mRNA (mean <math>\pm</math> SD) was upregulated by PAF (369% <math>\pm</math> 28%, <math>p &lt; 0.001</math>). Stimulation with PAF + LPS resulted in higher IL-8 release (1959.3 <math>\pm</math> 52.3) than control (141.2 <math>\pm</math> 12.4), LPS (167.3 <math>\pm</math> 65.8), or PAF (1527.2 <math>\pm</math> 129.4) treatment (<math>p &lt; 0.05</math>). Release in response to PAF + LPS (1590.1 <math>\pm</math> 319.3) was attenuated by SP-D pretreatment (1161.6 <math>\pm</math> 131.6; <math>p &lt; 0.05</math>).</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>SP-D attenuates LPS-induced IL-8 production in TLR4-overexpressing intestinal cells, suggesting that SP-D may have a protective effect in the development of NEC in preterm infants.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 阪 龍太

論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	奥山 宏空
	副 査 大阪大学教授	古川 豊一
	副 査 大阪大学教授	木村 正

## 論文審査の結果の要旨

壊死性腸炎 (NEC) は早産児に好発する疾患で、一旦発症すると予後不良であるが、その予防・重症化防止の方法はいまだ十分に解明されていない。その理由の一つは、胎児・新生児の腸管が成人のそれとは異なった特徴を有するためである。本論文は、胎児・新生児の腸管においてTLR4の発現が成人の腸管と比べて亢進していることに着目し、血小板活性化因子 (PAF) を用いてリポ多糖類 (LPS) による腸管炎症モデルを作成したものである。さらに、腸管にも存在する、コレクチンであるサーファクタント蛋白D (SP-D) によって、この炎症反応を抑制することができることを示した。本研究はNECに対するSP-Dの臨床応用の可能性の解明に大きく寄与したと考えられ、学位に値するものと認める。