

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	鵜尾道秀
論文審査担当者	主査	内科学	金井隆典	
微生物学・免疫学	吉村昭彦		先端医科学	河上裕
	内科学	竹内勤		
学力確認担当者	河上裕		審査委員長	吉村昭彦
			試問日	平成27年10月1日
(論文審査の要旨)				
論文題名 : Mucosal CXCR4 ⁺ IgG plasma cells contribute to the pathogenesis of human ulcerative colitis through FcγR-mediated CD14 macrophage activation (粘膜内CXCR4陽性IgG形質細胞はFcγRを介したCD14マクロファージの活性化によりヒト潰瘍性大腸炎の病因に関与する)				
<p>潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) 患者の腸管粘膜炎症部ではマクロファージが浸潤し炎症性サイトカインを分泌して病態形成に関与することが知られている。本研究では、chemokine (C-X-C motif) receptor 4 (CXCR4) を高発現しているimmunoglobulin G (IgG) 産生形質細胞が著明に浸潤しIgGが高産生されていること、またIgGはその受容体であるFcγ receptorを介して腸管粘膜内のCD14陽性マクロファージを活性化し炎症反応を惹起している可能性を示し、UC病態形成の機序の一端を明らかにした。</p> <p>審査ではまず、CXCR4のリガンドとその発現について問われた。これに対し、リガンドはchemokine (C-X-C motif) ligand 12であり、先行研究にてUC腸管炎症部の上皮細胞において発現亢進が報告されていると回答された。また、IgG形質細胞の増加は炎症時に一般的に認められる所見であるかについて問われた。これに対し、IgG形質細胞の増加は関節リウマチ等の自己免疫疾患においても共通して認められる所見であると回答された。次に、UC腸管粘膜炎症部においてIgA形質細胞は割合では減少しているが、絶対数では増加しているのではないかと指摘された。これに対し、炎症部ではリンパ球浸潤が顕著であるため、IgA形質細胞の絶対数は指摘の通り増加していると考えていると回答された。関連して、腸管のみではなく末梢血中のIgGおよびIgA形質細胞の挙動についても合わせて解析するとよいと助言がなされた。続いて、IgGへのクラススイッチが起きる部位について問われた。これに対し、腸管粘膜炎症部に異所性に形成されたリンパ組織を想定していると回答された。一方、そもそもUCは免疫複合体病ではないと考えられていると指摘された。これに対し、UCでは末梢血中や腸管において免疫複合体が検出されるという報告があり、さらなる検証は必須であるが腸管局所では免疫複合体を介した炎症反応が惹起される可能性はあると考えていると回答された。また、浸潤している形質細胞由来のIgGが認識する抗原について問われ、腸内細菌の構成因子や腸管上皮細胞のタンパク質等の複数のヘテロな抗原を想定していると回答された。最後に、本研究で示された経路がどの程度UCの病態形成に寄与するのか問われた。これに関しては、臨床病態を反映した動物モデルを用いて<i>in vivo</i>で検証すべきであると考えているが、適切なモデルが確立されていないため検証には至っていないと回答された。しかし形質細胞を標的とした抗体療法も開発されつつあり、今後検討したいと回答された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題が残されているものの、ヒト検体を用いてUC病態形成に関与する機序の一端を明らかにした点において、有意義な研究であると評価された。</p>				