

氏 名 ANSARY MD. MESBAH UDDIN
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第436号
学位授与年月日 平成27年3月16日
審査委員 主査 教授 原田 守
副査 教授 丸山 理留敬
副査 教授 中村 守彦

論文審査の結果の要旨

Apoptosisに陥った細胞は炎症を伴わずに処理されるだけでなく、免疫抑制を積極的に誘導することがある。その機序の一つとして、apoptotic cell (AC)がinterleukin (IL)-10を産生するregulatory B細胞(Breg)を誘導する可能性が考えられている。一方、炎症性腸疾患に関して申請者らは、Bregに炎症性腸疾患の抑制作用があることをマウス腸炎モデルを用いて報告してきた。しかし、Bregが生体内でどのような機序で誘導されるかは明らかにされていない。そこで今回申請者は、ACがBregを誘導する可能性をマウス腸炎モデルを用いて、また、臨床で炎症性腸疾患の治療として実施されている吸着カラムを用いたgranulocyte/monocyte apheresis (GMA) 療法の動物モデルを用いて検証し、以下のことを明らかにした。① 免疫不全マウスにSAMP-1マウスのCD4陽性T細胞を移入して誘導する腸炎モデルで、apoptosisを誘導した胸腺細胞だけの移入では効果がないが、B細胞と同時に移入すると腸炎が軽減する。しかし、Bregを除いたB細胞の同時移入では効果がない。② ACの取り込みが低下しているmilk fat globule epidermal growth factor 8 (MFG-E8)欠損マウスではAC移入による脾臓でのBregの誘導が抑制される。③ ウサギ関節炎モデルでGMA療法を実施するとカラムを通過した好中球ではreactive oxygen species (ROS)によりapoptosisが生じやすくなっている。④ マウス腸炎モデルにおいても、H₂O₂処理でapoptosisを誘導した好中球をB細胞と同時移入すると腸炎症状を軽減する。

以上のように本研究は、炎症性腸疾患におけるBregの誘導の機序としてACの関与を明らかにし、また、GMA療法の抗炎症効果の新たな機序を解明したものであり、炎症性腸疾患の有効な治療法の開発に貢献する意義のある研究と判断した。