

氏 名	岡 明彦
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第412号
学位授与年月日	平成26年3月5日
審 査 委 員	主査 教授 原田 守
	副査 教授 田島 義証
	副査 教授 川内 秀之

論文審査の結果の要旨

Crohn's disease (CD) は、免疫応答が関与する代表的な炎症性腸疾患であるが、その病因は十分には解明されていない。一方、自己免疫疾患を抗CD20抗体で治療した場合、炎症性腸疾患を発症したという報告があり、免疫抑制性B細胞の存在が示唆されていた。さらに、最近の研究により免疫抑制性サイトカインである interleukin (IL)-10を産生する regulatory B (Breg) 細胞の存在が明らかになった。申請者らのグループも、CDを発症するSAMP-1マウスでBreg細胞が減少していることを報告している。そこで今回申請者は、CD患者においてBreg細胞の機能が低下しているか、また、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CDマウスモデルにおいて、Breg細胞が腸炎発症に抑制的に関与しているかを検討し、以下のことを明らかにした。①CD患者の末梢血中B細胞のIL-10産生能は、健常人のB細胞に比べて低下している。②SAMP-1マウスのB細胞の中でIL-10を産生するのは、CD19陽性CD1d陽性の細胞である。③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CDモデルで、CD19陽性CD1d陽性を除いたB細胞を同時に移入した場合には腸炎が悪化し、腸や腸間膜リンパ節での炎症性サイトカインのmRNAの発現が増加する。④regulatory T (Treg) 細胞を除去したSAMP-1マウス由来のCD4陽性T細胞を免疫不全マウスに移入した場合でも、Breg細胞を除いたB細胞の移入により腸炎の悪化や腸と腸間膜リンパ節での炎症性サイトカインのmRNAの発現が増加する。以上のように本研究は、CD発症におけるBreg細胞の抑制的役割をヒト検体と動物モデルで明らかにしたものであり、CDの発症機序の解明や治療法の開発に貢献する研究と考えられる。