

R京都大学	博士(医学)	氏名	日衛嶋 栄太郎
論文題目	<p>Reduced numbers and proapoptotic features of mucosal-associated invariant T cells as a characteristic finding in IBD patients (炎症性腸疾患患者では Mucosal-associated invariant T 細胞が減少しており、アポトーシスを起こしやすいという特徴がある)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>炎症性腸疾患(Inflammatory bowel disease,以下 IBD)は潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis, 以下 UC)やクローン病(Crohn's disease, 以下 CD)を含み、消化管粘膜の慢性炎症を特徴とする疾患である。IBD の発症には腸粘膜における免疫調節の異常が関与していると考えられているが、詳細は明らかになっていない。</p> <p>自然免疫系 T リンパ球の中に、invariant TCR を持つ Mucosal-associated invariant T (MAIT) 細胞が存在し、近年粘膜免疫のホメオスタシスに重要な役割を果たしていることが注目されている。ヒトでは MAIT 細胞は末梢血と腸粘膜中に豊富に存在しており、自己免疫疾患患者の末梢血中 MAIT 細胞が、炎症に対して抑制的な働きをしていることが報告されていることから、MAIT 細胞が IBD の病態にも関与している可能性が推察された。本研究では MAIT 細胞と IBD の関連を明らかにする目的で、IBD 患者における MAIT 細胞の動態、機能解析を行った。</p> <p>IBD 患者 156 人 (UC 88 人、CD 68 人) と健常者 57 人を対象として、末梢血中 MAIT 細胞数を測定した。IBD 患者では健常者と比較して MAIT 細胞数が減少していた ($p < 0.0001$)。UC と CD 患者の間で MAIT 細胞数には差が見られなかった。また、UC 患者においては Clinical activity index を、CD 患者においては Crohn's Disease Activity Index を病勢の指標として、MAIT 細胞数と臨床的な重症度の関連性を検討した。その結果、末梢血中 MAIT 細胞数と臨床的な重症度に相関関係は認められなかった。</p> <p>次に、UC 患者の大腸($n=5$)と CD 患者の小腸($n=10$)、コントロールとして大腸癌或いは小腸癌の腸切除検体を用いて、組織における MAIT 細胞数の比較検討を行った。その結果、UC 患者の大腸粘膜炎症部、および CD 患者の小腸粘膜炎症部における MAIT 細胞数はコントロールと比較して減少していた ($p=0.0079, 0.041$)。</p> <p>さらに、IBD 患者における MAIT 細胞の機能を評価するため、phorbol myristate acetate と ionomycin 刺激後の末梢血中 MAIT 細胞のサイトカイン産生能を解析した。IFN-γ や TNF-α、IL-17 などの炎症性サイトカインの産生は、UC 患者、CD 患者ともに健常者との間に差がなかったが、粘膜保護作用をもつサイトカインである IL-22 の産生は、UC 患者が健常者と比べて高かった ($p=0.026$)。</p> <p>IBD に類似した腸炎を合併する XIAP 欠損症では、MAIT 細胞のアポトーシス亢進が見られるという報告があることから、IBD 患者においても同様のメカニズムが背景にある可能性を考え、MAIT 細胞のアポトーシスのしやすさを評価した。末梢血中 MAIT 細胞の活性化カスパーゼ陽性率を評価したところ、UC 患者と CD 患者ともにコントロールと比較して活性化カスパーゼ陽性率が上昇していた ($p=0.0061, 0.0075$)。また、腸管の MAIT 細胞</p>			

のアポトーシスを AnnexinV 陽性率で評価したところ、CD 患者の小腸粘膜炎症部においては、AnnexinV 陽性率が高値であった ($p=0.019$)。このことから IBD 患者の MAIT 細胞はアポトーシスを起こしやすい特徴があると考えられた。

さらに、末梢血中 MAIT 細胞における腸管ホーミング受容体である integrin $\alpha 4\beta 7$ の発現は CD 患者、UC 患者ともに少ない傾向にあった ($p=0.015, p=0.087$)。

以上より、IBD 患者では、末梢血、腸粘膜のいずれにおいても MAIT 細胞が減少しており、IBD 患者の MAIT 細胞はアポトーシスを起こしやすい特徴があることが示された。腸粘膜の MAIT 細胞が減少する機序として、MAIT 細胞のアポトーシス亢進とともに、MAIT 細胞の腸管ホーミング受容体の発現の減少が関与している可能性がある。

また、UC 患者の MAIT 細胞で、粘膜保護作用のある IL-22 の産生が増えており、過去の知見においても、MAIT 細胞が自己免疫疾患において、炎症に対して抑制的に働くことが示されている。これらのことは、MAIT 細胞が IBD の炎症に抑制的な役割をもつ可能性を示唆する。

(論文審査の結果の要旨)

炎症性腸疾患 (IBD) は原因不明の慢性腸管炎症であるが、近年はその病態に粘膜免疫の調節異常が関与していると考えられている。一方、自然免疫 T リンパ球である MAIT 細胞は、粘膜免疫のホメオスタシスに重要な役割を果たしていると考えられており、さらに、自己免疫疾患に関与していることが報告されている。以上の知見から MAIT 細胞は IBD の病態にも関与していることが示唆され、IBD 患者における MAIT 細胞の動態、機能について検討を行った。

IBD 患者では、末梢血と腸管炎症部における MAIT 細胞数が減少していることが示された。また、MAIT 細胞がアポトーシスを起こしやすい特徴が認められ、IBD 患者の MAIT 細胞の減少に関与している可能性が示唆された。さらに、IBD 患者の末梢血で腸管ホーミング受容体 : integrin $\alpha 4\beta 7$ を発現した MAIT 細胞が減少していることが、IBD 患者の腸管炎症部における MAIT 細胞減少に関連していることが示唆された。

UC 患者において、MAIT 細胞は粘膜保護作用を持つ IL-22 の産生が多く、MAIT 細胞が腸管炎症に防御的な働きをしている可能性が示唆された。

以上の研究は、IBD の病態における MAIT 細胞の役割の解明に貢献し、IBD の病態解明の進展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 11 月 24 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。