

京都大学	博士（医学）	氏名	丸岡隆太郎
論文題目	Splenectomy Prolongs the Effects of Corticosteroids in Mouse Models of Autoimmune Hepatitis (脾摘は自己免疫性肝炎モデルマウスにおけるコルチコステロイドの治療効果を延長する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】ヒトの自己免疫性肝炎(autoimmune hepatitis:AIH)は、コルチコステロイド(corticosteroid:CS)が著効することが多いが、中止によりしばしば再燃し、長期投与が必要である。しかし、CSの長期投与には様々な副作用を伴うため、回避可能となる新たな治療法が求められている。また、AIHは自己反応性T細胞がその病態に関与していると考えられているが、慢性肝炎から劇症肝炎まで多彩な経過をとり、その病因や病態進行には不明な点が多い。これまで私達は、BALB/c系統のPD-1遺伝子欠損(PD-1<sup>-/-</sup>)マウスに、新生仔期胸腺摘除(neonatal thymectomy:NTx)を行ない、胸腺由来の制御性T細胞を減少させることで、ヒトAIHに類似の高ガンマグロブリン血症と抗核抗体産生を伴う劇症型のAIHが発症することを明らかにしてきた。そして、自己反応性T細胞の活性化が脾臓で生じ、そのT細胞はT follicular helper cell(T<sub>fh</sub>細胞)としての形質を持ち、ケモカイン依存性に肝臓に移行しAIHの発症を誘導することを示してきた。</p> <p>【目的】本研究では、NTx-PD-1<sup>-/-</sup>マウスを用いて、AIHにおけるCS治療の有効性とその限界が生じる原因の究明、それを克服する新規治療の開発を目的として解析を行った。さらに、慢性肝炎の病態を呈するAIHの発症機序の解明を目的として、新たに、慢性肝炎型AIHモデルの構築を行なった。</p> <p>【方法】CS治療の有効性をみるためにdexamethasone(DEX)を予防的または発症後治療的に継続的に<i>in vivo</i>に投与し、肝臓・脾臓の組織学的解析と、免疫担当細胞の免疫染色・フローサイトメトリーによる解析、血清ガンマグロブリンと抗核抗体の測定を行なった。さらに慢性肝炎型AIHモデルの構築のためにC57BL/6系統に戻し交配したPD-1<sup>-/-</sup>マウスにNTxを施行し、BALB/c系統と同様に解析を行なった。</p> <p>【結果】BALB/c-NTx-PD-1<sup>-/-</sup>マウスにおいて、DEX投与は発症予防に有効であるだけでなく、ヒトAIHと同様、治療的にも肝炎抑制に有効であった。そして、DEXの治療的投与では、致死性の肝炎は抑制されるが、脾臓ではAIHの発症に関わるT<sub>fh</sub>細胞が遺残し、DEX治療中止にて肝炎が再燃した。また一方で、DEX治療後のマウスの脾臓CD4<sup>+</sup>T細胞を免疫不全マウスに移入すると肝炎が誘導でき、DEX治療後に脾摘術を行うと、DEX投与を中止しても肝炎の再燃が抑制できた。さらに、脾摘術はそれ単独でも治療として有効であることが明らかとなった。一方、C57BL/6-NTx-PD-1<sup>-/-</sup>マウスを用いた解析では、ヒト慢性肝炎型AIHと同様、高ガンマグロブリン血症と抗核抗体産生を伴い肝線維化を呈する慢性肝炎が発症することが明らかとなった。そして脾臓では、劇症型AIHモデルと同様にT<sub>fh</sub>細胞が増加しており、この脾臓CD4<sup>+</sup>T細胞を免疫不全マウスに移入すると肝炎が誘導可能であった。そしてヒトAIHと同様に、DEX投与が治療として有効であり、さらに、脾摘が劇症のみならず慢性型AIHの治療にも有効であることが明らかとなった。</p> <p>【結論】AIHのCS治療は肝炎抑制に有効であるが、AIHの発症誘導臓器である脾臓T<sub>fh</sub>細胞の活性化抑制には十分ではなく、脾摘術が根治療法として有効であること、慢性肝炎から劇症肝炎まで多彩な病態を呈するAIHが、PD-1分子の欠損と制御性T細胞の除去でマウスの系統に依存して生じることが明らかとなった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

自己免疫性肝炎(autoimmune hepatitis:AIH)は、コルチコステロイド(corticosteroid:CS)が著効するが、投与中止によりしばしば再燃し、CS離脱可能な治療法開発が求められている。また、AIHは自己反応性T細胞による臓器特異的自己免疫性疾患と考えられているが、慢性から劇症まで経過が多彩で、その病態は十分に解明されていない。申請者らのグループはこれまでに、BALB/c系統のPD-1遺伝子欠損マウスに新生仔期胸腺摘除を施行する事によって劇症型AIHモデルを確立している。今回、申請者はこのモデルを用いて、CS治療中止後に生じる再燃の原因究明、新規治療法開発を目指して解析を行った。さらに、慢性型AIHの病態解明を目指して、新たな慢性型AIHモデルの構築を行なった。

劇症型AIHモデルに対するCS治療は著効したが投与中止にて再燃した。その原因として、CS抵抗性の濾胞性ヘルパーT細胞が脾臓に残存し肝炎の再燃を誘導しうる事が明らかとなった。さらに、脾摘によりCS投与を中止しても肝炎の再燃が抑制でき、根治治療となりうる事が示された。

一方、C57BL/6系統のPD-1遺伝子欠損マウスに新生仔期胸腺摘除を行なうと慢性型AIHが発症し、ヒトAIHで多彩な病態が見られるのと同様、マウスモデルにおいても、マウスの系統に依存して様々な病態が見られる事が明らかとなった。さらに慢性型AIHモデルでもCS治療が有効であり、脾摘が根治治療となりうる事が示された。

以上の研究は、AIHの病態解明と治療法開発に貢献し、広く自己免疫性疾患に関する理解を深めるの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26年2月14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。