

京都大学	博士 (医学)	氏 名	田淵裕也
論文題目	<p>Oral dextran sulfate sodium administration induces peripheral spondyloarthritis features in SKG mice accompanied by intestinal bacterial translocation and systemic Th1 and Th17 cell activation</p> <p>SKG マウスは、デキストラン硫酸ナトリウムの内服により腸内細菌のトランスロケーションと全身での Th1 細胞及び Th17 細胞の活性化を伴って、末梢性脊椎関節炎の表現型を呈する</p>		
(論文内容の要旨)			
<p>脊椎関節炎 (SpA) は全身の付着部炎を特徴とする自己免疫・自己炎症性疾患であり、その病態には顕性または不顕性の炎症性腸疾患 (IBD) 病態の関与が最近指摘されている。SKG マウスは点突然変異により Zap70 の W163C のアミノ酸変異を持つことで主に T 細胞でのシグナル伝達の不完全性を伴い、その結果、コンベンショナルな環境において関節炎を自然発症し、これは抗真菌薬であるアムホテリシン B の腹腔内注射で抑制されることが知られている。また、specific pathogen free (SPF) 環境において βD グルカンであるカードランの腹腔内注射により、全身での Th17 細胞の増加と共に、体軸性関節炎や末梢性関節炎、腸炎などの SpA に特徴的な表現型を呈することが知られている。</p> <p>本研究では、より実臨床に近い自然な SpA のモデルマウスを確立するため、IBD モデルマウスで用いられるデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を SPF 下で SKG マウスに 1% の濃度で 2 週間自由飲水させたところ、約半数でアキレス腱や足底腱膜の付着部炎が観察され、末梢性脊椎関節炎の特徴を示した。また、病理標本では椎間板周囲の細胞浸潤が確認され体軸性の関節炎の特徴もみられた。これらの変化はコントロールの BALB/c マウスではみられなかった。同時にフローサイトメトリーでは脾臓のヘルパー T 細胞分画において、Th17 細胞だけでなく Th1 細胞も増加することが確認された。また、血中では細菌由来 DNA 及びその細菌の種の多様性が増加していることが定量 PCR で確認された。さらに、この DSS 内服による SKG マウスにおける付着部炎の発症は、抗菌薬 (メロペネム水和物+バンコマイシン硫酸塩) の 1 週間の前内服投与により完全に抑制されたが、抗真菌薬 (アムホテリシン B) の前内服投与では全く抑制されなかったことから、真菌ではなく細菌の腸内でのトランスロケーションが DSS 内服による SKG マウスでの SpA 病態の形成に関与していると考えられた。さらに、血中の細菌の種類を 16S リボソーム遺伝子領域でのアンプリコン解析により調べたところ、DSS を SKG マウスに内服させた群では、コントロールの BALB/c マウスの群、BALB/c マウスに DSS を内服させた群、DSS 内服なしの SKG マウスの群、のいずれとも有意に異なる細菌群の増加が確認され、内訳としては、<i>Lactobacillus reuteri</i>、<i>Sphingomonas</i> 属、<i>Akkermansia</i> 属が代表的なものとして検出され、これら細菌の病態への関与の可能性が示唆された。</p> <p>以上より、自己免疫の遺伝的背景を持った SKG マウスで DSS 内服により軽度の腸炎を起こすことで細菌のトランスロケーションを介して Th1 系、Th17 系細胞の活性化を伴った SpA の表現型を呈することが確認され、より実臨床に近い新たな SpA モデルマウスとして応用出来る可能性が示された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
<p>近年、脊椎関節炎 (SpA) の発症に炎症性腸疾患 (IBD) 病態の関与が指摘されているが、それを明確に示す動物モデルはこれまでなかった。本研究では、IBDモデルで用いられるデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) をSKGマウスに自由飲水させると、約半数でアキレス腱や足底腱膜の付着部炎がみられ、椎間板周囲の細胞浸潤も確認されることが示された。脾臓のヘルパー T細胞分画では、Th1細胞、Th17細胞で共に増加がみられた。この付着部炎は、抗菌薬の前内服投与で完全に抑制されたが、抗真菌薬では抑制されず、真菌より細菌の腸内でのトランスロケーションが病態形成に関与していると考えられた。全血ではDSS内服後に細菌由来DNAの量と種多様性の増加が確認され、また、DSSをSKGマウスに内服させた群でのみ有意に多くみられる細菌群が検出された。以上より、自己免疫の遺伝的背景を持ったSKGマウスでは、DSS内服により細菌のトランスロケーションを介して全身のTh1細胞、Th17細胞の活性化を伴ったSpAの表現型を呈することが示され、新たなSpAモデルマウスとして応用出来る可能性が示された。</p> <p>以上の研究はSpAにおける腸内細菌の重要性の既存知識の拡大に貢献し、SpAの病態解明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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和6年1月11日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日以降