

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                 |     |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 博士（ 医 学 ）                                                                                                                                       | 氏 名 | 西 浦 尚 代 |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Increased Susceptibility to Autoimmune Gastritis in Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor-Deficient Mice<br>(TSLP 受容体欠損マウスにおいて自己免疫性胃炎の感受性が増大する) |     |         |
| (論文内容の要旨)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                 |     |         |
| <p>【背景】Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)は、主に上皮細胞から分泌されるサイトカインであり、Th2 型免疫応答を誘導し、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎のみならず、消化管での食物アレルギーによる下痢症の病態形成にも深く関わっている。さらに最近、好酸球性食道炎患者の炎症粘膜での発現が増強しており、病態形成への関与が示唆されている。また一方で、TSLP は、腸管上皮において、腸管感染症によって発現誘導され、感染排除のためのTh2 免疫応答に働いたり、薬剤誘発性の実験的腸炎モデルにおいて、Th1 免疫応答に対して免疫調節性に働いたりすることも示唆されている。このように、TSLP は多様な消化管疾患の病態に深く関わっていることが示されているが、最近、胃粘膜上皮にも TSLP の発現誘導が生じることが明らかとなった。しかし、胃粘膜に生じる臓器特異的自己免疫疾患である自己免疫性胃炎において、TSLP がその病態形成にどのような役割を持つのかは明らかではない。</p> <p>【目的】Balb/c系統のマウスに新生仔期に胸腺摘除を行うと自己免疫性胃炎が生じる。この自己免疫性胃炎では、胃粘膜の炎症細胞浸潤、胃底腺萎縮、腺窩上皮の過形成が生じ、人の自己免疫性胃炎に類似した所見がみられる。本研究では、新生仔期胸腺摘除(neonatal thymectomy: NTx)をTSLP受容体遺伝子欠損(TSLPR<sup>-/-</sup>) マウスに施行し、自己免疫性胃炎の病態形成におけるTSLPの役割を明らかにすることを目的とした。</p> <p>【方法】野生型Balb/c (TSLPR<sup>+/+</sup>) マウスとBalb/c系統に戻し交配したTSLPR<sup>-/-</sup>マウスに、生後 3 日目に胸腺摘除を行い、6 週齢から 14 週齢まで経時的に血清の抗胃壁抗体価を測定し、採取した胃粘膜組織での、病理学的検索、免疫組織染色、RT-qPCRによるサイトカイン関連遺伝子についての発現解析を行なった。また、胃粘膜、胃所属リンパ節、腸管膜リンパ節、脾臓から免疫担当細胞を単離し、フローサイトメトリーでのサイトカイン発現解析を行った。</p> <p>【結果】TSLPR<sup>+/+</sup> マウスにNTxを施行すると、自己免疫性胃炎の発症とともに胃粘膜でのTSLPの発現が上昇していた。NTx-TSLPR<sup>-/-</sup>マウスでは、NTx-TSLPR<sup>+/+</sup>マウスと比較して 6 週齢ですでに血清抗胃壁細胞抗体価の優位な上昇が見られ、その上昇は 14 週齢でも持続していた。胃粘膜組織での解析では、NTx-TSLPR<sup>-/-</sup>マウスにおいて、胃粘膜へのCD4 陽性T細胞の浸潤と壁細胞の消失が増強し、早期に自己免疫性胃炎が発症し、罹患率が上昇することが明らかとなった。また、胃粘膜組織のサイトカイン発現解析では、NTx-TSLPR<sup>-/-</sup>マウスにおいて、Th1 系のサイトカイン関連遺伝子のmRNA発現が増強し、フローサイトメトリーでは、胃粘膜や脾臓から単離したCD4 陽性T細胞でのIFN-<math>\gamma</math>陽性細胞が増加していた。さらに、胃所属リンパ節、腸管膜リンパ節、脾臓の樹状細胞でのIL-12 産生をみると、NTx-TSLPR<sup>-/-</sup>マウスにおいて樹状細胞でのIL-12 産生が増加していた。</p> |                                                                                                                                                 |     |         |

以上のことから、自己免疫性胃炎において、TSLP-TSLPR シグナルの欠損によってTh1 免疫応答が増強しその胃炎が増悪することが明らかとなった。

【結論】消化管粘膜上皮では、腸管のみならず、胃粘膜においても TSLP-TSLPR シグナルが免疫調節性に働いており、自己免疫臓器炎である自己免疫性胃炎の発症に対して抑制的に作用しうることが示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)は、主に上皮細胞から分泌されるサイトカインであり、Th2 型免疫応答を誘導し、アレルギー疾患などの病態形成に深く関わっている。また一方で、TSLP は、腸管上皮にも発現し、免疫調節性に働くことが示されている。しかし、同じ消化管粘膜でも、胃粘膜に生じる自己免疫性胃炎の病態形成において、TSLP のもつ役割は明らかではない。

そこで、本研究で申請者は、Balb/c マウスに新生仔期胸腺摘除を行い、自己免疫性胃炎の発症を誘導する系を用いて、野生型マウスと TSLPR 遺伝子欠損(TSLPR-KO)マウスを比較し、自己免疫性胃炎の病態形成における TSLP のもつ役割を検証した。新生仔期胸腺摘除を行うと TSLPR-KO マウスでは、野生型 Balb/c マウスと比較して、血清抗胃壁細胞抗体価が上昇し、胃粘膜に CD4 陽性 T 細胞の高度な浸潤を認め、壁細胞の消失と腺窩上皮の過形成が増強し、早期に自己免疫性胃炎が発症し、罹患率が上昇することが明らかとなった。そして、胃炎を発症した TSLPR-KO マウスでは、樹状細胞での IL-12 産生が亢進し、Th1 免疫応答が増強し自己免疫性胃炎が増悪することが示唆された。

以上のことから、胃粘膜において TSLP-TSLPR シグナルが免疫調節性に働いており、自己免疫性胃炎の発症に対して抑制的に作用しうることが示唆された。

以上の研究は自己免疫性胃炎の病態解明に貢献し粘膜免疫応答機構の理解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 25 年 2 月 4 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。