

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	宇 座 徳 光
論文題目	SR-PSOX/CXCL16 plays a critical role in the progression of colonic inflammation (SR-PSOX/CXCL16 は大腸炎の進展に重要な役割を持つ)		
(論文内容の要旨)			
炎症性腸疾患（IBD）は未だ根本的な原因が特定されない、慢性腸管炎症をきたす疾患である。現在までに、腸内細菌をはじめとする腸管内抗原に対する免疫応答の異常が、IBD の病態に関与していることが明らかとなってきた。また Genome-wide 関連解析により、自然免疫および獲得免疫に関連する遺伝子が、IBD 疾患感受性遺伝子として注目されている。なかでも抗原提示細胞は自然免疫と獲得免疫の双方に関与しており、申請者らは抗原提示細胞の制御が IBD の治療標的になるものと考えてきた。SR-PSOX/CXCL16(以下 CXCL16)は免疫担当細胞において抗原提示細胞にのみ発現し、細菌に対する貪食能と CXCR6 発現 T 細胞に対する遊走能の二面性を有する特徴的なケモカイン分子である。しかしながら、IBD の病態および治療における CXCL16 の役割について基礎的な検討はほとんどなされていない。 まず、IBD 患者血清中 CXCL16 と疾患活動性の関連を検討した。さらに、2 種類のマウス実験腸炎モデルを用いることにより、腸管炎症における CXCL16 の役割を検討した。 活動性 IBD 患者(潰瘍性大腸炎患者、クローン病患者)の血清 CXCL16 値は健常人に比べ有意に上昇していた。さらに、血清 CXCL16 値と各疾患活動性との相関関係から、CXCL16 値は潰瘍性大腸炎に比べクローン病の活動性に特異的なマーカーであることが示唆された。 次に、CXCL16 欠損マウス由来腹腔内マクロファージを用いて大腸菌に対する貪食能と LPS または腸管内細菌抗原の刺激によるサイトカイン産生能を検討した。CXCL16 欠損マウス由来腹腔内マクロファージでは、野生型に比して細菌の貪食能が抑制され、IL-12/23 p40 産生が有意に低下していた。 Dextran sulfate sodium (DSS) 投与による急性腸炎を野生型マウスに発症させ、血清および大腸組織での CXCL16 の発現とその発現細胞を解析した。腸炎発症マウスにおける血清および大腸組織では、CXCL16 発現が増強していた。免疫組織学的染色により、大腸炎症組織における CXCL16 の主たる発現細胞はマクロファージであることが明らかとなった。 野生型および CXCL16 欠損マウスに DSS 腸炎を誘導し、腸炎の差を検討した。大腸組織および腸管膜リンパ節から腸管内マクロファージおよびリンパ球を各々単離し、細菌貪食能とサイトカイン産生能を解析した。CXCL16 欠損マウスでは、野生型に比して DSS 腸炎の抑制、腸管内の CD3、CD11c 陽性細胞数の低下、および腸管粘膜内に認められる細菌数の有意な低下が認められた。CXCL16 欠損マウス由来の腸管内マクロファージは、野性型に比して貪食能が低下していた。加えて、CXCL16 欠損マウス腸管膜リンパ球の IFN-γの産生は、野性型に比べ低下していた。 最後に、野生型マウスに DSS および 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid（TNBS）による腸炎を誘導し、抗マウス CXCL16 抗体の腸炎抑制効果を検討した。抗マ			

ウス CXCL16 抗体は DSS および TNBS 腸炎をいずれも抑制した。抗体治療群においては、無治療群に比して、大腸炎上皮の粘膜再生および生存率の有意な改善が観察された。 以上より、CXCL16 は IBD 病態において、重要な役割を担っていることが示された。さらに、血清 CXCL16 値がヒト IBD の疾患活動性に関与していることから、CXCL16 の制御が IBD 治療のひとつになる可能性が示唆された。			
(論文審査の結果の要旨) IBD の病因は未だ不明であるが、近年、自然免疫および獲得免疫に関連する因子の異常が、病態形成に関わることが示唆されている。申請者らは、これらの免疫反応双方を仲介するマクロファージ(Mϕ)と、これに発現するスカベンジャーレセプターとケモカインとしての機能を合わせ持つ CXCL16 に着目し、ヒト IBD および実験的腸炎モデルにおけるその役割と治療標的としての可能性を検討した。 IBD 患者の血清 CXCL16 値は、その疾患活動性と有意に相関しており、特にクローン病の活動性に特異的なマーカーであることが示唆された。 デキストラン硫酸 (DSS) 腸炎発症マウスでは、血清および大腸組織での CXCL16 発現が増強しており、その主たる発現細胞は Mϕ であった。CXCL16 欠損マウスにおける DSS 腸炎の検討では、腸炎の抑制、腸管への遊走細胞数および侵入細菌数の有意な低下が認められた。また CXCL16 欠損 Mϕ では、細菌に対する貪食能および、IL-12p40 産生が有意に低下していた。さらに、CXCL16 欠損マウスの腸管膜リンパ球の IFN-γ 産生が低下していた。 また 2 つの異なる腸炎モデルにおいて、抗マウス CXCL16 抗体はいずれの腸炎も抑制した。 以上より、CXCL16 は大腸炎進展において、重要な役割を担っていることが示された。 本研究は、IBD の病態解明に貢献し、その診断、治療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 23 年 4 月 25 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。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			