

京都大学	博士 (医学)	氏 名	三上 栄
論文題目	Blockade of CXCL12/CXCR4 axis ameliorates murine experimental colitis (CXCL12/CXCR4 シグナルの阻害によりマウス腸炎は軽減する)		
(論文内容の要旨)			
CXCR4 はリンパ球、単球、好中球などの様々な白血球に定常状態で発現しており、これら血球細胞の移動、遊走に関与している。近年、CXCL12/CXCR4 系 が慢性関節リウマチをはじめとする慢性炎症性疾患の病態に関与しているとの報告がなされた。しかしながら、炎症性腸疾患の病態における CXCL12/CXCR4 系の関与についてはいまだ不明である。 潰瘍性大腸炎とクローン病患者の末梢血 T 細胞の CXCR4 発現を感染性腸炎患者や正常人と検討したところ、活動性潰瘍性大腸炎患者のそれは健常者に比べ高値であった。クローン病患者においては正常人と比較し有意な上昇は認めなかった。また、潰瘍性大腸炎患者のその発現レベルは病気の臨床的活動度と相関していた。 そのメカニズムを検討するため実験腸炎モデルマウスのひとつである DSS 腸炎マウスを用いて末梢血細胞の CXCR4 発現、および大腸粘膜での CXCL12 発現についての検討をおこなった。結果、血球細胞上の CXCR4 発現については、好中球、および CD4、CD8T 細胞においてコントロールと比べて優位にその発現が上昇していた。大腸組織での CXCL12 発現については、RNA レベルでも蛋白レベルでも炎症腸管組織でのその発現がコントロールと比べて有意に上昇していた。次に DSS 腸炎マウスおよび IL-10 ノックアウトマウスにおける CXCR4 阻害薬の効果のマウスの体重変化、腸管長、および腸組織における炎症の程度を検討したところ、すべてのパラメーターにおいて治療群で腸炎が有意に改善していた。また、CXCR4 阻害剤投与により、炎症局所に見られる CD4 および CD8T 細胞の数が非治療群と比較して減少していた。CXCL12/CXCR4 系を阻害することで白血球の炎症腸管組織への遊走を抑制している可能性が考えられた。また腸管膜リンパ球のサイトカインプロファイル調べたところ、CXCR4 阻害剤の投与により、腸炎モデルマウスの炎症性サイトカインが減少し、サイトカインプロファイルが変化することが分かった。 以上より CXCL12/CXCR4 系は 炎症性腸炎モデルの病態で重要な役割の一つを担っている可能性が考えられた。人の検討でも末梢血 T 細胞の CXCR4 発現が潰瘍性大腸炎の病態予測のひとつのメルクマールになると考えられた。将来的に CXCL12/CXCR4 系を阻害することが炎症性腸疾患治療の一つになる可能性を示唆した。			

(論文審査の結果の要旨) CXCR4 は様々な白血球に定常状態で発現しており、これら血球細胞の移動、遊走に関与している。近年 CXCL12/CXCR4 系が関節リウマチなどの慢性炎症性疾患の病態への関与の報告がされているが、炎症性腸疾患に於いてはその関与が不明であった。今回、申請者はヒト、及びマウス腸炎における CXCL12/CXCR4 系の関与について検討をおこなった。 人の検討では、活動性潰瘍性大腸炎患者の末梢血 T 細胞の CXCR4 発現は健常者に比べ高値であった。また、潰瘍性大腸炎患者の CXCR4 発現レベルは臨床的活動度と相関していたことより、CXCL12/CXCR4 系が潰瘍性大腸炎の病態に関わっている可能性、さらにその発現の程度および変化が潰瘍性大腸炎の病態予測のひとつの指標になる可能性が考えられた。そのメカニズムの解明のため実験腸炎モデルマウスのひとつである DSS 腸炎マウスを用いて末梢血細胞の CXCR4 発現、及び大腸粘膜での CXCL12 発現の検討をおこなった。結果・好中球・T 細胞上の CXCR4 発現、および大腸組織での CXCL12 発現が炎症により優位に上昇していた。これよりこの腸炎モデルにおいても CXCL12/CXCR4 系の関与が強く示唆された。DSS 腸炎マウス及び IL-10 K/O マウスでの CXCR4 阻害薬による治療効果の検討では、阻害薬投与により炎症局所に認める T 細胞の数が非治療群と比較して減少していた。腸管膜リンパ球が産生する炎症性サイトカインも、CXCR4 阻害剤の投与により減少することが示された。また、組織学的にも治療群で腸炎が有意に改善した。以上より CXCL12/CXCR4 系の阻害薬が治療薬のひとつになりうる可能性が示唆された。 以上の研究は、炎症性腸疾患の機序の解明に貢献し、その診断、治療、さらに治療効果の判定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 20 年 12 月 24 日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、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			