



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	抑制型ペア型免疫受容体LMIR3/CD300fの欠損は炎症性腸疾患を増悪させる [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	松川, 敏大
Description	配架番号 : 2166
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11684号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58880
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Toshihiro_Matsukawa_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 松川 敏大

	主査	教授	坂本 直哉
審査担当者	副査	准教授	松本 美佐子
	副査	教授	石田 晋
	副査	教授	村上 正晃

学 位 論 文 題 名

抑制型ペア型免疫受容体 LMIR3/CD300f の欠損は炎症性腸疾患を増悪させる
(LMIR3/CD300f deficiency aggravates inflammatory bowel disease)

本論文は、潰瘍性大腸炎のマウスモデルである DSS 腸炎に関する研究であり、マスト細胞に発現する抑制型のペア型免疫レセプター LMIR3/CD300f の欠損により DSS 腸炎が増悪することを示したものである。

潰瘍性大腸炎は未だ原因が不明であり、臨床症状が持続、反復し、増悪と寛解を繰り返すことから QOL を著しく低下させる疾患である。動物性脂肪の摂取過多や食物繊維の摂取量低下など食生活の変化などから、本邦においても患者数は増加しており、その原因の解明や新規の治療法の開発が望まれる。

細胞外 ATP とマスト細胞の P2X7 受容体が結合することで腸管マスト細胞は活性化するが、本論文ではその活性化に対しマスト細胞表面に発現する LMIR3 が抑制的に作用することを、LMIR3 欠損マウスやキメラマウス、マスト細胞欠損マウスを用いた様々な解析により論理的に説明している。

FACS の解析から DSS を投与した LMIR3 欠損マウスでは、野生型マウスに比べ腸管固有粘膜に浸潤する好中球や好酸球数が増加し、活性化したマスト細胞の割合も増加していることが明らかになった。また、ELISA などの解析から LMIR3 のリガンドである細胞外セラミドが LMIR3 と結合することにより、骨髓由来マスト細胞の活性化を抑制することを明らかにしている。さらに、マウスの腸管内では DSS を投与することでセラミドが増加することが明らかになり、マウス LMIR3 のキメラ蛋白や抗セラミド抗体を投与することで野生型マウスの DSS 腸炎が増悪する。

また、本論文ではセラミドリポソームをマウスに投与することで DSS 腸炎が改善することも示している。

本論文では、マウスモデルの解析が主であり、ヒトのサンプルを用いた解析も望まれる。

審査にあたり、副査の村上教授より、DSS 腸炎はマスト細胞がトリガーとなり発症すると考えているのかと質問があり、申請者は既報と本研究から DSS 腸炎に関してはマスト細胞がトリガーとなっている可能性が高いが、他の細胞の関与も否定できないと回答した。副査の石田教授からは、ヒトの潰瘍性大腸炎における LMIR3 とセラミド、P2X7 受容体の発現についての質問と、腸管のセラミドの合成、由来についての質問があり、申請者はヒトのサンプルはまだ解析していないため今後の検討課題であり、腸管セラミドはダメージを受けたり死滅したりした腸管内の細胞由来である可能性が高いが、セラミドの合成経路は種々存在しており、セラミドの産生経路は明確にはなっていないと回答した。副査の松本准教授からは、腸管免疫では腸内細菌叢がトピックスになっているが、LMIR3 と DSS 腸炎に関して腸内細菌叢の果たす役割について質問と、細胞外 ATP の産生経路についての質問があり、申請者は DSS 腸炎と腸内細菌叢は密接に関わっており、本研究においても野生型マウスと LMIR3 欠損マウスの腸内細菌叢を同様にすべく共住させ腸内細菌叢を同様にしたことなど既報を紹介しながら回答し、さらに ATP の産生は死滅した細胞や腸内細菌叢である可能性が高いと回答した。最後に、主査の坂本教授より、DSS 腸炎は従来 Th2 の関与が大きいと考えられていたが、本研究では Th2 に関する検討は薄いけどどのように考えているか、またセラミド投与は潰瘍性大腸炎の予防に効果があるかと質問があり、申請者はマスト細胞がトリガーになり、最終的には腸管固有粘膜に好中球を中心とした炎症細胞が浸潤することで腸炎が生じると考えているが、T 細胞など他の細胞の関与は充分考えられること、そしてセラミドについては現段階では予防ではなく、治療の選択肢であるとデータを示しながら回答した。申請者は、いずれの質問にも適切に回答した。

本論文は、潰瘍性大腸炎モデルである DSS 腸炎における LMIR3 の抑制、制御の役割を解明したものであり、腸管免疫機構を解明する上で重要な研究である。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと評価した。