



Title	Group 1 innate lymphoid cells and inflammatory macrophages exacerbate fibrosis in creeping fat through IFN- $\gamma$ secretion
Author(s)	森, 良太
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/103101">https://hdl.handle.net/11094/103101</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	森 良太
論文題名 Title	Group 1 innate lymphoid cells and inflammatory macrophages exacerbate fibrosis in creeping fat through IFN- $\gamma$ secretion (1型自然リンパ球と炎症性マクロファージは、IFN- $\gamma$ 分泌を介してクリーピングファットの線維化を促進する)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕 クローン病（Crohn’s disease：CD）は、消化管に慢性的かつ再発性の炎症を引き起こす炎症性腸疾患であり、その病変はしばしば腸管を超えて周囲組織に波及する。中でも、腸間膜脂肪組織が腸管を取り囲むように過形成する「クリーピングファット（Creeping fat：CrF）」は、CDに特徴的な病理像として知られ、腸管の線維化や狭窄、さらには術後再発との関連が示唆されている。しかし、CrFの形成および線維化に関わる免疫学的機序は未だ十分に解明されておらず、治療標的としての意義も明確ではない。 自然リンパ球（Innate lymphoid cells：ILCs）は、多様なサイトカインを産生し、組織恒常性や炎症制御に重要な役割を担う組織常在性リンパ球である。なかでも、IFN- $\gamma$ およびTNF- $\alpha$ を産生する1型自然リンパ球（ILC1）は、近年、脂肪組織における炎症や線維化への関与が報告されている。本研究では、CrFの形成および線維化病態へのILC1の関与を明らかにするとともに、CrFにおけるILC1が、CD術後の再発に臨床的にどのような影響を及ぼすかを検討することを目的とした。	
〔方 法(Methods)〕 大阪大学および兵庫医科大学にて手術を受けたCD患者34例を対象に、手術検体からCrF部および非CrF部の脂肪組織を採取し、対照群として大腸癌患者由来の正常腸間膜を用いた。採取した組織からstromal vascular fraction（SVF）を分離し、フローサイトメトリーによりILCサブセット（ILC1、ILC2、ILC3）の構成を解析し、CD163 <sup>low</sup> マクロファージの頻度や組織内局在、ILC1との相関についても評価を行った。また、CrF由来のILC1と対照群由来のSVFとの共培養実験を実施し、線維化関連遺伝子（COL1A1、COL3A1、TGFB1、INOS、MINCLE等）の発現変動を解析した。さらにCrF由来のILC1の割合とその他臨床病理学的因子とを併せて解析し、臨床予後に影響するかも検討した。	
〔結 果(Results)〕 腸間膜において対照群、非CrF部、CrF部と炎症が強くなるにつれILC1が有意に増加しており、ILC1とCD163 <sup>low</sup> マクロファージとの正の相関が認められた。加えて、CrF由来ILC1は非CrF部由来と比べ高いIFN- $\gamma$ 産生能を示し、正常SVFと共培養することで線維化関連遺伝子および炎症関連マーカーの発現が顕著に上昇した。これらの発現上昇はIFN- $\gamma$ 中和抗体の添加により無効化され、ILC1由来のIFN- $\gamma$ がCrFの線維化促進において重要な役割を担っていることが示唆された。一方で、TNF- $\alpha$ の発現についてはCrF部由来のILC1と非CrF部由来との間に有意差は認められなかった。さらに、術後の前向きコホート解析では、術後6か月以降に内視鏡的評価を実施し、Rutgeertsスコアi2以上を再発と定義した結果、CrF中におけるILC1の割合が80%以上の群では再発率が有意に高く、再発までの期間も短縮していた。多変量解析においても、CrF中のILC1高頻度は独立した術後再発リスク因子として同定され（P = 0.008, オッズ比 = 1.19）、CrFの免疫学的状態が臨床予後に影響を与えることが明らかとなった。	
〔総 括(Conclusion)〕 本研究により、CrFにおいて、ILC1の増加が認められ、IFN- $\gamma$ およびマクロファージを介して線維化形成に関与することが示された。さらに、腸間膜におけるILC1の割合は術後再発との密接な関連が認められており、CD治療においては、腸管のみならず腸間膜も治療標的とすべきであるという新たな視点を提示した。本研究は、腸間膜のILC1が新たな治療標的となり得ることを示唆しており、CrFの病態解明および今後の臨床的治療戦略の構築において、重要な知見を提供するものと考えられる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 森 良太				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	土岐 祐一郎	署 名
	副 査	大阪大学教授	坂口 和世	署 名
	副 査	大阪大学教授	山本 浩文	署 名

論文審査の結果の要旨

クローン病（CD）の特徴的な病理像である「クリーピングファット（CrF）」における免疫学的機序は未解明である。1型自然リンパ球（ILC1）はCD腸管で増加しており、また脂肪組織における炎症や線維化への関与が報告されている。本研究では、CD患者の手術検体から腸間膜を採取し、ILC1と線維化の関連に加え、予後についても調査した。結果として、CrF部ではILC1が有意に増加し、IFN- $\gamma$ の産生能が高いことが明らかとなった。間質血管細胞群との共培養により、線維化関連遺伝子およびマクロファージの炎症に関連する遺伝子の発現上昇が確認され、ILC1が炎症性マクロファージと共に腸間膜の線維化を促進していることが示された。また、CrF中のILC1割合が高い群では再発率が有意に高く、再発までの期間が短縮することが確認された。本研究は、CDにおいて腸間膜のILC1が新たな治療標的となり得ることを示唆しており、CrFの病態解明および今後の臨床的治療戦略の構築において重要な知見を提供する論文であり、学位に値するものと認める。