OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Contribution of the appendix to ulcerative colitis by supplying pathogenic immunoglobulin G-producing cells
Author(s)	泉谷, 祐甫
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/107001
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	泉谷　祐甫
論文題名 Title	Contribution of the appendix to ulcerative colitis by supplying pathogenic immunoglobulin G-producing cells （潰瘍性大腸炎における病原性免疫グロブリンG産生細胞の供給源としての虫垂の寄与）

論文内容の要旨

〔目　的 (Objective) 〕

潰瘍性大腸炎 (UC) は、直腸から連続する粘膜炎症を特徴とする一方で、虫垂開口部炎症などの非連続性病変の存在も知られている。このような虫垂の炎症は潰瘍性虫垂炎と呼ばれる。虫垂は豊富なリンパ組織を有する免疫臓器であり、虫垂由来の免疫細胞が大腸へ移動し、腸管の恒常性維持に関与することが報告されている。また、虫垂切除がUCの発症抑制や病勢改善に寄与する可能性が示唆されているが、その免疫学的機序はいまだ十分には解明されていない。近年、UCでは免疫グロブリンG (IgG) を中心とした抗体応答が腸上皮障害や炎症の増悪に関与することが報告されており、自己抗体の関与が注目されている。しかし、これらの病原性抗体の産生部位や起源については、いまだ不明な点が多い。本研究では、虫垂が病原性抗体産生細胞の供給源となるという仮説に基づき、UCにおける虫垂の免疫学的役割、特に抗体産生異常に着目し、虫垂が腸管炎症に及ぼす影響および虫垂切除の意義を明らかにすることを目的とした。

〔方　法 (Methods) 〕

対象は、2022年から2024年までに内科治療抵抗性または重症UCに対して大腸全摘術を施行し、かつ潰瘍性虫垂炎を認めた症例とした。対照群には、炎症性腸疾患を有さない大腸癌症例のうち、虫垂から10 cm以上離れた部位に発生した右側結腸癌に対して結腸右半切除術を施行し、切除標本から得られた虫垂を用いた。これらの症例から得られた新鮮検体は、single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) 、フローサイトメトリー、および免疫組織化学染色に用いた。さらに、2016年から2024年までに内科治療抵抗性または重症UCに対して大腸全摘術を施行し、かつ虫垂切除歴を有する症例を比較群として免疫組織化学染色に用いた。

〔結　果 (Results) 〕

内科治療抵抗性または重症UCに対して大腸全摘術を施行した症例の32.6%に潰瘍性虫垂炎を認めた。病理組織学的検討において、潰瘍性虫垂炎を伴うUC症例の虫垂（UC虫垂）は免疫細胞浸潤を伴う炎症像を認めるにもかかわらず、対照群と同様にリンパ濾胞構造が保持されていた。抗体産生に関与する形質細胞およびB細胞に着目してscRNA-seq解析を行った。その結果、UC虫垂においては対照群と比較して、IgG陽性形質細胞および形質芽細胞の増加とIgA陽性形質細胞の減少を認め、IgA中心の粘膜免疫からIgG優位の抗体応答への転換が示された。さらに、胚中心B細胞において自己免疫・炎症関連経路の活性化が認められ、病的抗体産生環境の形成が示唆された。フローサイトメトリーにおいても、IgG陽性細胞の割合は対照群と比較しUC虫垂で有意に高値であった ($P = 0.032$) 。免疫組織学的解析では、UC虫垂においてIgG陽性細胞がリンパ濾胞周囲に集簇していた。さらに、IgG陽性細胞はUC大腸内で非連続的分布を呈し、虫垂で最も多く、直腸から口側にかけて減少する傾向を認めた。虫垂IgG産生細胞の移動機構として腸管ホーミング受容体CCR10に着目したところ、scRNA-seq解析において、CCR10は主に形質細胞に発現していた。免疫組織学的解析ではIgG陽性とCCR10陽性細胞の共局在が確認され、IgG陽性細胞数とCCR10陽性細胞数の間に正の相関を認めた ($\rho = 0.70$, $P < 0.001$) 。これらの所見から、虫垂由来IgG産生細胞がCCR10を介して大腸へ移動する可能性が示唆された。さらに、虫垂切除歴を有するUC症例では、虫垂切除歴のないUC症例と比較して、大腸全体でIgG陽性細胞が有意に減少しており、それぞれ直腸では4,397 vs 2,052 cells/mm² ($P < 0.001$) 、左側結腸では3,686 vs 1,757 cells/mm² ($P = 0.004$) 、右側結腸では2,697 vs 818 cells/mm² ($P = 0.036$) であった。BCRレパトア解析では、UC虫垂由来IgG抗体において対照群と比較して、integrin結合モチーフであるRGD配列を有する抗体が増加していた ($P = 0.037$) 。

〔総　括 (Conclusion) 〕

本研究により、UCにおいて虫垂は病原性IgG産生細胞の供給源として機能し、これらの細胞が大腸全体に分布して炎症に関与する可能性が示された。潰瘍性虫垂炎を伴う症例においては、虫垂切除がUCに対する治療選択肢となり得ることを示唆する免疫学的知見が得られた。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　泉谷 祐甫

論文審査担当者	（職）	氏　名	
主　査	大阪大学教授	江口 英利	署名
副　査	大阪大学教授	小玉 尚宏	署名
副　査	大阪大学教授	宮川 繁	署名

論文審査の結果の要旨

本研究は、潰瘍性大腸炎における虫垂の役割を免疫学的に解明することを目的としたものである。手術検体を用い、単一細胞解析や免疫組織学的解析等により虫垂内の免疫細胞を詳細に解析した結果、潰瘍性大腸炎では虫垂において病原性免疫グロブリンG (IgG) 産生細胞が増加し、これらが大腸へ移行して炎症に関与している可能性が示された。さらに、虫垂切除既往を有する症例では大腸におけるIgG陽性細胞が有意に減少していることを明らかにし、虫垂が病態形成に寄与する免疫学的供給源である可能性を示した。以上より、本研究は潰瘍性大腸炎における虫垂の病態学的意義を免疫学的観点から明らかにしたものであり、虫垂切除が治療に寄与し得る機序を示した点で学位論文に値するものと評価される。