

|              |                                                                                                                                                       |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Peyer's patches play a protective role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in mice                                            |
| Author(s)    | 日山, 智史                                                                                                                                                |
| Citation     | 大阪大学, 2014, 博士論文                                                                                                                                      |
| Version Type |                                                                                                                                                       |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/34130">https://hdl.handle.net/11094/34130</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<br>Name                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 日山 智史                                                                                                                                       |
| 論文題名<br>Title                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Peyer's patches play a protective role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in mice<br>(パイエル板はNSAID起因性小腸粘膜傷害に保護的に働く) |
| <p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>近年、NSAID服用者の増加に加え、小腸内視鏡、カプセル内視鏡の出現によりNSAID起因性小腸粘膜傷害が関心を集めているが、腸管免疫との関連に関する報告は少ない。パイエル板は抗原の取り込みに特化したM細胞を有し、腸管関連リンパ組織（GALT）において免疫誘導の中心的な役割をはたしている。そこでNSAID起因性小腸粘膜傷害におけるパイエル板（PP）の役割に関して、腸管免疫の制御に大きな役割を果たすと注目を集めるCD103<sup>+</sup> 樹状細胞（DC）に着目し検討を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>野生型マウス、及び妊娠14.5日の野生型マウスに抗IL-7R<math>\alpha</math>抗体を静注して作成したPP欠損マウスにインドメタシン（IND）を皮下注射し小腸粘膜傷害を生じさせたところ、PP欠損マウス群は野生型群と比較し粘膜傷害は増悪した。また、腸炎を惹起させた野生型マウスのPPより単離した単核球を、IND投与と同時にPP欠損マウスに移入したところ、PBSを投与したPP欠損マウスと比し有意に粘膜傷害は軽減した。以上より、PPはIND起因性小腸粘膜傷害に対して保護的に働くものと推察された。</p> <p>続いて、INDを投与した際のPP、腸間膜リンパ節（MLN）、小腸粘膜固有層（LP）より単核球を分離し、細胞分画やサイトカイン発現の変化を検討した。IND投与時、野生型マウスのPP、MLNではCD103<sup>+</sup> DC、LPにおいてはIL-10産生CD4<sup>+</sup> T細胞の頻度増加を認めた。一方でPP欠損マウス群は野生型群と比較しMLNにおけるCD103<sup>+</sup> DC、LPにおけるIL-10産生CD4<sup>+</sup> T細胞の頻度低下を認めた。</p> <p>腸内細菌の影響を排除するため、抗生剤を2週間経口投与し、腸内細菌非存在下で同様の検討を行った。野生型マウス、PP欠損マウス両群共に抗生剤非投与時と比しIND投与による粘膜傷害は軽減したが、腸内細菌非存在下においてもPP欠損マウスは野生型と比し粘膜傷害は増悪しており、それと同時にMLNにおけるCD103<sup>+</sup> DC、LPにおけるIL-10産生CD4<sup>+</sup> T細胞の頻度低下を認めた。これらのことより、PPのIND起因性小腸粘膜傷害に対する保護的な働きは腸内細菌非依存的と考えられた。</p> <p>INDを投与した野生型マウスのMLNよりCD103<sup>+</sup> DC、CD103<sup>-</sup> DCをそれぞれ単離し、脾臓より単離したNaive CD4<sup>+</sup> T細胞と抗CD3抗体、LPS、IL-2存在下で4日間共培養したところ、CD103<sup>+</sup> DCと共培養した群ではCD103<sup>-</sup> DCと共培養した群と比してIL-10産生CD4<sup>+</sup> T細胞の頻度が増加した。また、単離したCD103<sup>+</sup> DC、あるいはCD103<sup>-</sup> DCを野生型マウスに移入したところ、CD103<sup>+</sup> DCを移入した群ではCD103<sup>-</sup> DCを移入した群と比しMLN、LPにおけるIL-10産生CD4<sup>+</sup> T細胞の頻度が増加した。DCの移入と同時にIND投与を行い、小腸粘膜傷害を検討したところ、CD103<sup>+</sup> DCを移入した群ではCD103<sup>-</sup> DCを移入した群と比し粘膜傷害は軽度であった。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>PPはNSAID起因性小腸粘膜傷害に対し、腸内細菌非依存的にGALTにおけるCD103<sup>+</sup> DCやIL-10産生CD4<sup>+</sup> T細胞を介して保護的に働いていることが明らかとなった。</p> |                                                                                                                                             |

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |        |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|
| (申請者氏名) 日山 智史                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |        |       |
| 論文審査担当者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | (職) | 氏 名    |       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 主 査 | 大阪大学教授 | 竹原 徹郎 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 副 査 | 大阪大学教授 | 熊 郷 淳 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 副 査 | 大阪大学教授 | 竹田 潔  |
| 論文審査の結果の要旨                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |        |       |
| <p>高齢化社会における 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) 服用者の増加により、NSAID起因性小腸粘膜傷害は臨床的に大きな問題として注目されているが、パイエル板をはじめとする粘膜免疫系の関与についてはほとんど明らかにされていなかった。本論文では、NSAIDによる小腸粘膜傷害における粘膜免疫系の役割についてマウスモデルを用いて詳細に解析したものである。胎生期に抗IL-7レセプター抗体を投与することによりパイエル板を欠損させたマウスを作成し、代表的なNSAIDであるインドメタシンを投与したところ、野生型マウスと比して小腸粘膜傷害の増悪を認めるとともに、腸管免疫組織におけるCD103<sup>+</sup> 樹状細胞 (DC)、IL-10産生性CD4<sup>+</sup> T細胞の頻度低下を認めた。また、CD103<sup>+</sup> DCは、in vitro、in vivoにおいて抑制性IL-10産生CD4<sup>+</sup> T細胞を誘導することを明らかにした。さらに、インドメタシン投与と同時にCD103<sup>+</sup> DCをマウスに移入することにより小腸粘膜傷害の改善を認めた。</p> <p>これらの研究結果は、パイエル板がCD103<sup>+</sup> DCおよびIL-10産生CD4<sup>+</sup> T細胞誘導を介してNSAID起因性小腸粘膜傷害に保護的に働くことを実験的に明確に示したものである。さらに本研究は、NSAID起因性小腸粘膜傷害の新たな治療法の開発につながる可能性を示した優れた論文であり、学位論文に値すると考える。</p> |     |        |       |