

Title	Increased Th17-Inducing Activity of CD14+ CD163low Myeloid Cells in Intestinal Lamina Propria of Patients with Crohn's Disease
Author(s)	荻野, 崇之
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34158
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 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	荻野 崇之
論文題名 Title	Increased Th17-Inducing Activity of CD14 ⁺ CD163 ^{low} Myeloid Cells in Intestinal Lamina Propria of Patients with Crohn's Disease (クローン病患者において腸管粘膜固有層に存在するCD14 ⁺ CD163 ^{low} 細胞は強いTh17細胞免疫を誘導する)
〔目的(Purpose)〕 近年、自然免疫細胞やTh17細胞の過剰応答が炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎)において発症や増悪に深く関わっているという報告が散見され非常に注目されている。マウスにおいてTh17細胞の分化誘導するような自然免疫細胞は同定されていたが、ヒトにおいても同様の細胞集団が存在しているかは明らかになっていなかった。本研究ではヒト腸管粘膜固有層においてTh17細胞の分化誘導に関わる自然免疫細胞集団を同定し、それらの細胞集団がクローン病においてどのような病原性を惹起しているかを解析した。 〔方法(Methods)〕 20歳以上の腸管切除を施行した症例を対象とし、大腸癌症例から非癌部(正常部)を、クローン病症例から炎症部と非炎症部をそれぞれ採取した(約1~4平方センチメートル)。インフォームドコンセントを行い、検体採取の了承の得られた症例を対象とした。まず採取腸管をEDTA処理することで腸管上皮細胞を除去した。次に筋層を剥離することで粘膜固有層のみにした。コラゲナーゼ、ディスパーゼにより腸管細胞を単離し、Percollを用いて赤血球および死細胞を除去した後、細胞をHLA-DR, lineage markers (Lin), CD14, CD163などの表面抗原マーカーで染色し、フローサイトメトリーにより解析した。また回収した細胞集団をqPCR、ELISA、ナイーブT細胞と共培養することにより機能解析を行った。 〔結果(Results)〕 T細胞の分化誘導および活性化に関わる細胞集団を見つけるため、HLA-DR^{high} Lin⁻細胞に焦点を絞った。HLA-DR^{high} Lin⁻細胞の中にはCD14⁺ CD163^{low}, CD14⁺ CD163^{high}, CD14⁻ CD11c^{high}, CD14⁻ CD11c^{low}の4集団が存在していた。CD14⁺ CD163^{low}細胞とCD14⁺ CD163^{high}細胞は大腸および小腸には存在していたが、脾臓、リンパ節、血液には存在していなかった。CD14⁺ CD163^{low}細胞は細胞質内に空胞を伴うマクロファージ様の形態であったが、マイクロアレイ解析およびphenotype解析から樹状細胞とマクロファージの特徴を併せ持つことが分った。CD14⁺ CD163^{low}細胞は<i>Toll-like receptor (TLR)2, TLR4, TLR5</i>を高発現しており、lipopolysaccharide刺激によりinterleukin(IL) 6, IL1β, TNFαを高産生する集団であった。ナイーブT細胞との共培養によりCD14⁺ CD163^{low}細胞がTh17細胞の分化誘導を行っている集団であった。またクローン病の炎症部腸管より採取したCD14⁺ CD163^{low}細胞は、正常部と比較し高い<i>IL6, IL23p19, TNF</i>を発現しており、極めて高いTh17細胞免疫を誘導していることが分った。クローン病の非炎症部腸管より採取したCD14⁺ CD163^{low}細胞も正常部と比較するとTh17細胞の分化誘導能が増加していた。 〔総括(Conclusion)〕 正常腸管においてCD14⁺ CD163^{low}細胞はTh17細胞の分化誘導能を持ち生体防御に関わっていると考えられる。一方で、クローン病患者においてCD14⁺ CD163^{low}細胞は過剰なTh17細胞免疫を誘導し続けることで腸管粘膜に炎症を惹起している可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 荻野 崇之			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	森 正樹
	副 査	大阪大学教授	竹原 敏郎
	副 査	大阪大学教授	石井 優
論文審査の結果の要旨			
近年、Th17細胞が炎症性腸疾患に代表される自己免疫性疾患の病因と深く関連があることが明らかになってきている。マウス腸管においてTh17細胞誘導や炎症抑制に関わる自然免疫細胞は報告されていたが、ヒト腸管における自然免疫細胞の役割はよくわかっていなかった。 本研究では、自然免疫細胞の一部(CD14+ CD163low 細胞)がIL-6,IL-23,TNF-αなどの炎症性サイトカインの分泌を介してTh17細胞の分化誘導を行っており、クローン病患者の腸管では自然免疫細胞によるTh17細胞の誘導能力が驚異的に上昇していることを明らかにした。 以上の結果は、クローン病における炎症責任細胞の仕組みを明らかにしたもので、クローン病に対する診断法や治療法の開発に新たな可能性を与えると期待され、学位論文に値する成果と認める。			