



Title	Negative regulation of DSS-induced experimental colitis by PIR α
Author(s)	岸田, 一輝
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51946
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	岸田 一輝
論文題名 Title	Negative regulation of DSS-induced experimental colitis by PILR α (PILR α はDSSで誘導した実験腸炎を負に調整する)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>生体には一連の免疫応答に対してポジティブに制御するメカニズムとネガティブに制御するメカニズムが備わっている。Paired immunoglobulin like-type 2 receptor α (PILRα)は細胞内にimmunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs (ITIM)を有する免疫抑制化レセプターの一つである。PILRαはほ乳類全般的に保存されており、主に好中球、単球などのミエロイド系細胞に発現していることが知られている。本研究では炎症性疾患動物モデルを用いてPILRαの役割について調べることを目的とした。今回は特にPILRαの腸管免疫への影響を明らかにするためにデキストラン硫酸(DSS)を用いて、実験的に腸炎を誘導し解析を行なった。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>PILRαノックアウトマウスを作製し、野生型マウスと比較することで腸炎でのPILRαの役割を調べた。2%DSSを8日間投与したところ、PILRαノックアウトマウスにおいて重度の下痢、出血、体重減少を示し、高い致死率を認めた。一方で野生型のマウスは軽度の体重減少を示すのみであった。腸炎の影響を組織学的に観察してみるとPILRαノックアウトマウスでは腸管粘膜上皮の剥離、浮腫、絨毛の消失、炎症細胞浸潤が顕著に認められた。さらに腸から細胞を分離し、フローサイトメトリーによる解析を行なったところ、PILRαノックアウトマウスではCD11b⁺, Ly6G⁺の好中球とLy6C⁺, CD11b⁺, F4/80⁺のマクロファージが有意に増加していた。</p> <p>大腸における炎症細胞のPILRαの発現を調べてみると好中球で発現が顕著であったことから、好中球に着目して実験を行なった。我々の以前の研究からPILRαは好中球のインテグリンの活性化を制御することが明らかになっていることから、この現象が腸炎においても関与しているのではないかと考えた。そこで好中球の遊走に関与するケモカイン受容体CXCR2とケモカインCXCL1の発現をPILRαノックアウトマウスと野生型マウスで比較した結果、共に有意な差が認められなかった。この結果から好中球の浸潤の亢進はケモカインの影響というよりは好中球のインテグリンの活性化が腸炎でも影響している可能性が示唆された。また、炎症性サイトカインの産生を調べてみるとPILRαノックアウトマウスではIL-6の産生が顕著に増加していた。</p> <p>最後にPILRαノックアウトマウスにおいて、好中球の浸潤、機能を阻害することにより症状が改善するか検討を行った。腸炎を誘導したPILRαノックアウトマウスにCXCR2アンタゴニストを投与したところ、体重減少および致死率が改善することが明らかになった。CXCR2アンタゴニストの投与の有無で腸に浸潤している細胞数を比較したが有意な差が認められなかった。この結果からCXCR2アンタゴニストは好中球の機能に影響を与えることにより症状が改善したと考えられた。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>抑制化レセプターPILRαは腸炎を負に制御していることが明らかになった。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 岸田 一輝	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 荒瀬 尚
	副 査 大阪大学教授 竹田 潔
	副 査 大阪大学教授 山本雅裕
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>生体には一連の免疫応答に対してポジティブに制御するメカニズムとネガティブに制御するメカニズムが備わっている。Paired immunoglobulin like-type 2 receptor α (PILRα)は細胞内にimmunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs (ITIM)を有する免疫抑制化レセプターの一つである。PILRαはほ乳類全般的に保存されており、主に好中球、単球などのミエロイド系細胞に発現していることが知られている。本研究では炎症性疾患動物モデルを用いてPILRαの役割について調べた。今回は特にPILRαの腸管免疫への影響を明らかにするためにデキストラン硫酸(DSS)を用いて、実験的に腸炎を誘導し解析を行なった。その結果、PILRαノックアウトマウスでは好中球、マクロファージが増加し、腸炎を悪化していることが明らかになった。以上のように、本論文は、抑制化レセプターPILRαが腸炎抑制に重要であることを明らかにしたため、岸田一輝は博士(医学)の学位授与に値すると考えられる。</p>	