

Title	CD103+ Dendritic Cell Function Is Altered in the Colons of Patients with Ulcerative Colitis
Author(s)	松野, 裕旨
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/72205">https://hdl.handle.net/11094/72205</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松野 裕旨	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 工岐 祐一郎
	副 査 大阪大学教授 竹原 敏伸
	副 査 大阪大学教授 熊ノ郷 淳
論文審査の結果の要旨	
<p>腸管粘膜固有層に存在する自然免疫細胞の免疫応答異常は炎症性腸疾患の病因に関与する。マウスの腸管ではCD103陽性樹状細胞が制御性T細胞を誘導することは明らかとなっているが、ヒト大腸におけるCD103陽性樹状細胞の機能は分かっておらず、炎症性腸疾患におけるCD103陽性樹状細胞の役割も分かっていない。今回、正常大腸と潰瘍性大腸炎の大腸におけるCD103陽性樹状細胞の機能を比較し、潰瘍性大腸炎におけるCD103陽性樹状細胞の腸管炎症への関与について検討した。潰瘍性大腸炎の大腸に存在するCD103陽性樹状細胞は正常大腸のCD103陽性樹状細胞に比較し、炎症を抑制する制御性T細胞の誘導能は低下しているが、炎症を惹起するTh1細胞、Th2細胞、Th17細胞の誘導能は上昇していることが明らかとなった。CD103陽性樹状細胞が潰瘍性大腸炎の腸管炎症に関与することを示唆する結果であり、学位に値すると考える。</p>	

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	松野 裕旨
論文題名 Title	CD103 <sup>+</sup> Dendritic Cell Function Is Altered in the Colons of Patients with Ulcerative Colitis (潰瘍性大腸炎患者は大腸のCD103陽性樹状細胞の機能が変化している)
論文内容の要旨(Abstract of Thesis)	
〔目的(Purpose)〕	
<p>腸内細菌や食物由来抗原に対する自然免疫細胞の免疫応答異常が潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患の病因に関与する。腸管粘膜固有層には樹状細胞(dendritic cells; DCs)やマクロファージなどの自然免疫細胞が存在する。マウスの腸管ではCD103陽性DCsは制御性T(regulatory T; Treg)細胞を誘導すると報告され、ヒト小腸ではCD103陽性Sirp<math>\alpha</math>陽性DCsがTreg細胞を誘導すると報告されている。しかし、ヒト大腸におけるCD103陽性DCsの機能はわかっておらず、炎症性腸疾患におけるCD103陽性DCsの役割はわかっていない。そこで、正常大腸と潰瘍性大腸炎の大腸におけるCD103陽性DCsの機能を比較し、潰瘍性大腸炎におけるCD103陽性DCsの腸管炎症への関与について明らかにすることを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>同意が得られた患者の切除腸管を使用した。正常大腸は大腸癌手術時の切除腸管の非癌部から採取した。潰瘍性大腸炎の大腸は、手術により切除した非炎症部及び炎症部腸管から採取した。</p> <p>正常大腸から粘膜固有層細胞を採取し、フローサイトメトリーを用いてCD103陽性細胞とCD14陽性細胞を採取した。CD103陽性細胞は、ギムザ染色で樹状突起を認め樹状細胞の形態であった。CD14陽性細胞は、ギムザ染色で細胞質内に空胞を認めマクロファージの形態であった。フローサイトメトリーを用いて表面マーカーの発現を評価した。CD103陽性細胞はCD11cとCD1c、CD141などの樹状細胞マーカーの発現を認め、CD14陽性細胞はCD64やCD206などのマクロファージマーカーの発現を認めた。次にマウスの腸管でCD103陽性DCsの成熟に必要な転写因子である<i>BATF3</i>と<i>IRF8</i>、<i>IRF4</i>の発現をqPCRで検討した。CD103陽性細胞ではCD14陽性細胞に比較し、これら転写因子の発現が有意に上昇していた。以上の結果から、大腸腸管粘膜固有層から採取したCD103陽性細胞はCD103陽性DCsであると考えた。</p> <p>次にCD103陽性DCsとCD14陽性細胞のサイトカイン発現をqPCRで比較した。CD103陽性DCsはCD14陽性細胞に比較し、<i>IL6</i>や<i>IL23A</i>、<i>TNF</i>などの炎症性サイトカイン発現は低い、<i>IL10</i>や<i>TGFB</i>などの抗炎症性サイトカイン発現は同程度であった。続いて、大腸のCD103陽性DCsのTreg細胞誘導能を検討した。正常大腸から採取したCD103陽性DCsとCD14陽性細胞を健康人の末梢血から採取したナイーブT細胞と7日間共培養した後の細胞に対して、Foxp3の細胞内染色を施行した。CD103陽性DCsはCD14陽性細胞に比較し、Treg細胞の誘導能が有意に高かった。次に共培養後の上清中のIL-17値とIFN-<math>\gamma</math>値をCytometric Bead Arrayで測定した。CD14陽性細胞はIL-17産生T(T helper 17; Th17)細胞を誘導していたが、CD103陽性DCsはTh17細胞とIFN-<math>\gamma</math>産生T(T helper 1; Th1)細胞のどちらも誘導していなかった。</p> <p>最後に、正常腸管と潰瘍性大腸炎に存在するCD103陽性DCsを比較した。潰瘍性大腸炎の大腸に存在するCD103陽性DCsの割合は、正常大腸と比較し有意に減少していた。さらに、CD103陽性Sirp<math>\alpha</math>陽性DCsの割合は正常大腸と比較し有意に減少していた。潰瘍性大腸炎の大腸に存在するCD103陽性DCsでは、正常腸管と比較し<i>IL10</i>や<i>TGFB</i>などの抗炎症性サイトカイン発現は同程度であったが、<i>IL6</i>や<i>IL23A</i>、<i>IL12p35</i>、<i>TNF</i>などの炎症性サイトカイン発現は有意に上昇していた。さらに炎症部腸管では非炎症部腸管に比較し、<i>IL6</i>の発現が有意に上昇していた。潰瘍性大腸炎の大腸に存在するCD103陽性DCsでは、正常腸管に比較し、非炎症部腸管と炎症部腸管ともにTreg細胞の誘導能は有意に低下していた。一方、潰瘍性大腸炎の大腸に存在するCD103陽性DCsでは、正常腸管に比較し、Th1細胞とTh2細胞、Th17細胞の誘導能は有意に上昇していた。炎症部腸管では非炎症部腸管に比較し、Th2細胞とTh17細胞の誘導能はさらに上昇を認めた。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>潰瘍性大腸炎の大腸に存在するCD103陽性DCsは、炎症を抑制するTreg細胞の誘導能は低下しているが、炎症を惹起するTh1細胞とTh2細胞、Th17細胞の誘導能は上昇していた。CD103陽性DCsのT細胞誘導能の変化が潰瘍性大腸炎の腸管炎症に関与していることが示唆された。</p>	