

Title	Oligosaccharide-dependent anti-inflammatory role of galectin-1 for macrophages in ulcerative colitis
Author(s)	岩谷, 修子
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/77567">https://hdl.handle.net/11094/77567</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

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	岩谷 修子
論文題名 Title	Oligosaccharide-dependent anti-inflammatory role of galectin-1 for macrophages in ulcerative colitis (潰瘍性大腸炎におけるgalectin-1による糖鎖を介したマクロファージの抗炎症作用)
論文内容の要旨	
〔目的 (Purpose)〕	
<p>炎症性腸疾患 (IBD) 患者では血清ガラクトース欠損IgGが増加しているが、IBD患者と同様のIgG糖鎖構造を持つβ1,4-ガラクトース欠損マウスのマクロファージにgalectin-1を添加すると、抗炎症サイトカインであるinterleukin (IL) -10産生が増加し、腸炎の改善に寄与している可能性が報告されている。Galectin-1はT細胞を介して腸炎を抑制することが報告されているが、マクロファージの腸炎における詳細な機能については明らかでない。そこで今回、潰瘍性大腸炎 (UC) におけるgalectin-1のマクロファージを介した抗炎症作用について検討を行った。</p>	
〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕	
<p>UC患者の血清におけるgalectin-1の発現をELISA法で、また大腸粘膜組織におけるgalectin-1の発現をqRT-PCRおよび免疫組織化学染色法を用いて検討した。野生型マウスの骨髄由来マクロファージ (BMDM) にrecombinant mouse galectin-1を添加し、各種サイトカイン発現をqRT-PCRおよびELISA法にて測定した。マウス脾細胞をリポ多糖 (LPS) で刺激し、マクロファージとgalectin-1の結合およびポリラクトサミン構造の発現につきflow cytometryで評価した。BMDMのgalectin-1の結合における糖鎖の関与について、ラクトースを用いた阻害実験を行った。Galectin-1を添加培養したBMDMを<i>Rag2</i> (<i>recombination activating gene2</i>)<sup>-/-</sup>マウスに移入し、dextran sodium sulfate (DSS) 腸炎モデルを作成し、galectin-1の抗炎症効果を検討した。さらにgalectin-1を添加したBMDMを用いてRNAシーケンスを行い、galectin-1刺激によるマクロファージの表現型変化について検討した。</p> <p>UC患者の血清では健常者と比べてgalectin-1の発現に有意な差は認めなかったが、UC患者の大腸粘膜組織の炎症部では非炎症部に比べてgalectin-1の発現が有意に低下していた。マウスBMDMをgalectin-1で刺激すると非刺激時と比べてIL-10産生は有意に増加し、ラクトースの存在下でその差は消失した。また、galectin-1のマクロファージへの結合はLPS非刺激時と比して刺激時に有意に増加し、ポリラクトサミン構造の増加を伴っていた。さらに、galectin-1を添加したBMDMを移入した<i>Rag2</i><sup>-/-</sup>マウスではコントロール群と比べて体重減少、腸管長の変化、生存率や腸管の組織学的炎症スコアでDSS腸炎モデルの改善を認め、腸管粘膜固有層由来のCD11b陽性マクロファージにおけるIL-10産生が有意に増加していた。RNAシーケンスの結果から、galectin-1刺激時のBMDMのIL-10産生に関与する因子としてCCAAT/enhancer binding protein β (C/EBPβ) に着目した。BMDMにgalectin-1を添加したところC/EBPβの発現が有意に増加し、CD163の発現の増加、CD80の発現の低下を伴っていた。</p>	
〔総括 (Conclusion)〕	
<p>UC患者の炎症粘膜ではgalectin-1の発現は低下しているが、マクロファージに発現した糖鎖構造を介して抗炎症作用を発揮し、マウスの腸炎を改善しうることが示唆された。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 岩谷 修子	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 竹原 龍平
	副 査 大阪大学教授 竹田 潔
	副 査 大阪大学教授 梶木 良実
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>潰瘍性大腸炎 (UC) におけるgalectin-1のマクロファージを介した抗炎症作用について検討を行った。UC患者の大腸粘膜組織の炎症部では非炎症部に比べてgalectin-1の発現が低下していた。マウスBMDMをgalectin-1で刺激するとIL-10産生は増加し、ラクトースの存在下でその差は消失した。また、galectin-1のマクロファージへの結合はLPS刺激時に有意に増加し、ポリラクトサミン構造を持つ糖鎖の増加を伴っていた。galectin-1を添加したBMDMを移入した<i>Rag2</i><sup>-/-</sup>マウスでは体重減少等でDSS腸炎モデルの改善を認め、腸管粘膜固有層由来のCD11b陽性マクロファージにおけるIL-10産生が増加していた。RNAシーケンスの結果よりBMDMにgalectin-1を添加したところC/EBP<math>\beta</math>の発現が増加しており、CD163の発現の増加、CD80の発現の低下を伴っていた。これらの結果は世界で初めて腸炎におけるgalectin-1はマクロファージへの抗炎症作用を示したもので、学位に値するものと認める。</p>	