

氏 名（本籍）	しらき 白 木	まなぶ 学
学 位 の 種 類	博 士（医 学）	
学 位 記 番 号	医 博 第 2 2 0 7 号	
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 7 年 3 月 2 5 日	
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当	
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 （ 博 士 課 程 ） 医 科 学 専 攻	
学 位 論 文 題 目	IL-12 p40 の IL-10 ノックアウトマウス慢性腸炎 に対する影響	

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教 授 下 瀬 川 徹	教 授 佐 々 木 巖
	教 授 林 富	

論文内容要旨

背景と目的

クローン病の病因は未だ不明だが、免疫学的には T-helper (Th) 1/Th2 バランスが崩壊し、Th1 優位の慢性炎症がその主病態と報告されている。Interleukin (IL)-12 はナイーブ T 細胞に作用し Th1 細胞へ分化誘導を行うが、クローン病患者においても IL-12 の高発現が Th1 優位の病態を引き起こすことが知られている。IL-12 は通常 p40 サブユニットおよび p35 サブユニットのヘテロ 2 量体だが、IL-12 p40 のホモ 2 量体は IL-12 受容体にアンタゴニストとして作用すると推測されている。本研究では、C57BL/6J 背景の IL-10 ノックアウト (IL-10^{-/-}) マウス中の Th1 細胞による自然発症腸炎に対し、腸上皮に過剰発現させた IL-12 p40 の影響を示すことを目的とした。

方 法

C57BL/6J 背景の IL-10^{-/-} マウスと腸管上皮に IL-12 p40 を過剰発現する C57BL/6J 背景の T3^β-IL-12 p40 トランスジェニックマウスを交配し、IL-10^{-/-}/T3^β-IL-12 p40⁺ (IL-12 p40⁺) マウスと IL-10^{-/-}/T3^β-IL-12 p40⁻ (IL-12 p40⁻) マウスを作成した。得られたマウスを用いて第 8 週齢に、腸炎の症状、炎症による腸管の変化、大腸組織培養と腸間膜リンパ節細胞培養の培養上清中のサイトカイン分泌量を検討した。

結 果

第 8 週齢で IL-12 p40⁻ マウスに腸炎症状は認められなかった。また IL-12 p40⁻ マウスの大腸の長さは IL-12 p40⁺ マウスより有意に短縮していた。IL-12 p40⁺ マウス腸管の組織学的スコアは IL-12 p40⁻ マウスより有意に低かった。interferon (IFN)- γ 産生量は IL-12 p40⁺ マウスの腸間膜リンパ節細胞培養および大腸組織培養の両方で抑制されていた。IL-4, tumor necrosis factor 産生量については 2 群間で有意差は認められなかった。

結 語

この結果は、腸管上皮の IL-12 p40 の過剰発現が IFN- γ 産生を抑制することによって IL-10^{-/-} マウスの自然発症腸炎を抑制することを示唆している。これは IL-12 p40 がクローン病に対して治療薬剤となる可能性を示唆しており、さらに腸管上皮への局所的な遺伝子形質導入がクローン病治療の有力なアプローチとなり得ることをも示していると考えられる。

審査結果の要旨

背景と目的：クローン病の病因は未だ不明だが、免疫学的には T-helper (Th) 1/Th 2 バランスが崩壊し、Th 1 優位の慢性炎症がその主病態と報告されている。Interleukin (IL)-12 はナイーブ T 細胞に作用し Th 1 細胞へ分化誘導を行うが、クローン病患者においても IL-12 の高発現が Th 1 優位の病態を引き起こすことが知られている。IL-12 は通常 p 40 サブユニットおよび p 35 サブユニットのヘテロ 2 量体だが、IL-12 p 40 のホモ 2 量体は IL-12 受容体にアンタゴニストとして作用すると推測されている。本研究では C 57 BL/6 J 背景の IL-10 ノックアウト (IL-10^{-/-}) マウス中の Th 1 細胞による自然発症腸炎に対し、腸上皮に過剰発現させた IL-12 p 40 の影響を示すことを目的としている。

方法：C 57 BL/6 J 背景の IL-10^{-/-} マウスと腸管上皮に IL-12 p 40 を過剰発現する C 57 BL/6 J 背景の T 3^b-IL-12 p 40 トランスジェニックマウスを交配し、IL-10^{-/-}/T 3^b-IL-12 p 40⁺ (IL-12 p 40⁺) マウスと IL-10^{-/-}/T 3^b-IL-12 p 40⁻ (IL-12 p 40⁻) マウスを作成した。得られたマウスを用いて第 8 週齢に、腸炎の症状、炎症による腸管の変化、大腸組織培養と腸間膜リンパ節細胞培養の培養上清中のサイトカイン分泌量を検討した。

結果：第 8 週齢で IL-12 p 40⁺ マウスに腸炎症状は認められなかった。また IL-12 p 40⁻ マウスの大腸の長さは IL-12 p 40⁺ マウスより有意に短縮していた。IL-12 p 40⁺ マウス腸管の組織学的スコアは IL-12 p 40⁻ マウスより有意に低かった。Interferon (IFN)- γ 産生量は IL-12 p 40⁺ マウスの腸間膜リンパ節細胞培養および大腸組織培養の両方で抑制されていた。IL-4, tumor necrosis factor 産生量については 2 群間で有意差は認められなかった。

結語：この結果は、腸管上皮の IL-12 p 40 の過剰発現が IFN- γ 産生を抑制することによって IL-10^{-/-} マウスの自然発症腸炎を抑制することを示唆している。これは IL-12 p 40 がクローン病に対して治療薬剤となる可能性を示唆しており、さらに腸管上皮への局所的な遺伝子形質導入がクローン病治療の有力なアプローチとなり得る事も示していると考えられる。

故に本研究の意義は深く、また第一次審査において指摘された不備が適切に修正されている。よって本論文内容が十分学位に値することが、審査の結果確認された。