

学位論文審査結果の要旨

所属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 血液・腫瘍内科学分野	氏 名	くろだ なおき 黒田 直起
審 査 委 員	主 査 山崎 英俊 副 査 平山 雅浩 副 査 野阪 哲哉		

(学位論文審査結果の要旨)

Infiltrating CCR2⁺ monocytes and their progenies, fibrocytes, contribute to colon fibrosis by inhibiting collagen degradation through the production of TIMP-1

筆者らは論文において下記の内容を述べている。

炎症性腸疾患 (IBD)に対する新規治療薬の登場にもかかわらず、慢性炎症による腸管の線維化と狭窄は依然として深刻な問題である。線維化は主に collagen I (Col I)などから構成される細胞外マトリックス(ECM)の過剰な沈着を特徴とし、炎症に伴い浸潤する単球系細胞および線維細胞の関与が報告されているが、その詳細は十分には解明されていない。そこで、慢性炎症による腸管の線維化に対する骨髄由来細胞の関与を明らかにするために本研究を行なった。

EGFP トランスジェニックマウスおよび CCR2ノックアウト (KO) マウスの骨髄細胞を10 Gy 照射 C57BL/6J-Ly5.1マウスに移植して骨髄キメラマウスを作成し、これらに azoxymethane/dextran sodium sulfate (AOM/DSS)を投与した。DSS 処理を3回繰り返した後、免疫組織染色とフローサイトメトリー法を用いて、骨髄由来細胞群の腸管線維化への関与を解析した。

慢性炎症によりEGFP骨髄キメラマウスで大腸の線維化が進行したが、大腸組織内の線維芽細胞および筋線維芽細胞の数は増加しなかった。しかし、CCR2⁺単球および線維細胞の大腸への浸潤とCCL2の腸管での産生は著明に増加した。大腸組織へ浸潤した線維細胞にはCCR2⁺とCCR2⁻の2種類が存在したが、末梢血のそれは、ほとんどがCCR2⁻だった。従って、末梢血中に存在する線維細胞が直接大腸に浸潤する以外に、CCR2⁺単球が腸管に浸潤後に線維細胞へ分化する可能性が考えられた。DSS腸炎を誘導したC57/BL6J-Ly5.1マウスにCD45.2⁺CCR2⁺Col I⁺単球を養子移植したところ、大腸組織内にCD45.2⁺Col I⁺線維細胞を認めた。

次に、AOM/DSS 処理後に CCR2KO 骨髄キメラマウスと EGFP 骨髄キメラマウスを比較した。前者は後者に比して、大腸の線維化は軽減し大腸組織中の単球数および線維細胞数は減少していた。大腸組織の mRNA 解析において、Col I、線維化に重要な働きを有する TGF-β 1、ECM 分解酵素の metalloproteinases (MMPs)の発現は、両群間で差が認め

られなかったが、MMPs の阻害酵素である tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1)の発現は CCR2KO 骨髄キメラマウスで有意に減少していた。そして慢性炎症存在下の大腸組織において、CCR2+単球および線維細胞は TIMP-1を強く発現していた。

以上より、本研究は、骨髄由来のCCR2+単球がCCL2/CCR2軸を介して炎症を起こした大腸に浸潤し、CCR2+線維細胞に分化するとともに、TIMP-1の産生を通して大腸の線維化に関与することを初めて明らかにした。これらの点から、本研究は学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Scientific Reports 9(1):8568

Published online: 12 June 2019

doi.org/10.1038/s41598-019-45012-6

Naoki Kuroda, Masahiro Masuya, Isao Tawara, Junya Tsuboi, Misao Yoneda,
Kenichiro Nishikawa, Yuki Kageyama, Kensuke Hachiya, Kohshi Ohishi,
Hiroshi Miwa, Reiko Yamada, Yasuhiko Hamada, Kyosuke Tanaka, Takuma Kato,
Yoshiyuki Takei & Naoyuki Katayama