論文審査の要旨及び担当者

報告番号	㊙ 乙 第　　号	氏　名	谷　木　信　仁

論文審査担当者　　主　査　内科学　金　井　隆　典
　微生物学・免疫学　本　田　賢　也　　微生物学・免疫学　吉　村　昭　彦
　微生物学・免疫学　小　安　重　夫
学力確認担当者：　　審査委員長：本田　賢也
試問日：平成３１年　２月１４日

（論文審査の要旨）

論文題名：Intestinal barrier regulates immune responses in the liver via IL-10- producing macrophages
（腸管粘膜バリアによるIL-10産生マクロファージを介した肝臓における免疫応答の調整）

肝臓には腸管由来抗原の流入に対して過剰な免疫応答を引き起こさないための免疫寛容機構が存在するが、その機序は未だ不明な点が多い。本研究において、腸管粘膜バリアが破綻するdextran sulfate sodium（DSS）腸炎モデルマウスにおいて、その後のconcanavalin A（Con A）により惹起される肝障害の軽減が認められることを見出した。肝臓内免疫細胞の解析の結果、IL-10を産生するマクロファージの増加を認め、抗IL-10抗体の投与で本モデルの免疫寛容は部分的に消失した。さらに、血漿メタボローム解析の結果、肝臓内IL-10産生マクロファージの誘導に直接寄与する1-methylnicotinamide（MNA）が同定された。

審査では、まずDSS-Con Aマウス肝臓内で増加するIL-10産生性マクロファージの由来・表現型に関して問われた。DSS-Con A群CD11b+細胞は骨髄由来細胞のマーカーであるLy6Cの発現を認めており、骨髄由来の細胞集団であり、CSF1R陽性を示すこと、MHC class IIが低発現であること、LPS刺激によりIL-10を産生することから、組織修復性のM２マクロファージの表現型を有すると回答された。次に、IFN-γ産生T細胞が減少する機序に関して問われた。OT IIマウスより分離したナイーブCD4 T細胞とDSS-Con A群CD11b+細胞をOVA存在下で共培養した結果、DSS-Con A群CD11b+細胞はCD4 naïve T細胞に対する分化誘導能が乏しく、IFN-γ産生T細胞の活性化を誘導しない事が想定されると回答された。さらに、病態への腸管透過性、腸内細菌の関与、1-MNAの産生を促進するnicotinamide N-methyltransferase（NNMT）の発現が亢進するメカニズムに関して問われた。FITC-dextran経口投与による腸管透過性の解析において、DSS-Con A群では他群と比較して著明な腸管透過性の亢進が観察された。過去の報告からNNMTの発現は炎症の保護的代償性反応として誘導されると考えられており、DSS-Con Aで誘導される著明な腸管透過性の亢進、肝細胞傷害の結果、NNMTの発現上昇を介して肝臓内に浸潤するマクロファージの表現型を変化させ、肝障害の抑制に寄与する可能性が推察されると回答された。一方、本研究結果では明らかにされていないNNMT発現と腸内細菌由来物質の関連について、今後腸内細菌叢、およびその代謝産物の解析を行い、無菌マウスや腸管除菌マウスを用いた特定の腸内細菌、代謝産物の検討を行う必要があると考えられた。

以上、本研究は今後更に検討すべき課題を残すものの、腸管由来抗原に対する肝臓特異的免疫寛容の新たな機構を明らかにした点において有意義な研究であると考えられた。