

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	梅 田 智 子
論文審査担当者 主 査 内科学 金 井 隆 典 薬理学 安 井 正 人 外科学 藤 野 明 浩 微生物学・免疫学 吉 村 昭 彦 学力確認担当者： 審査委員長：安井 正人 試問日：2024年 1月31日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：D-amino Acids Ameliorate Experimental Colitis and Cholangitis by Inhibiting Growth of Proteobacteria: Potential Therapeutic Role in Inflammatory Bowel Disease (D-アミノ酸はプロテオバクテリアの増殖を阻害することにより腸炎と胆管炎を改善する)				
炎症性腸疾患は根本的治療がなく新規治療法の開発が急務となっている。本研究ではD-アミノ酸（D-aa）に着目し治療につなげることを目的とした。まず潰瘍性大腸炎(UC)患者の便中D/L-aa比は健常人と比較し低下していることが明らかにされた。便中D-aaと腸内細菌の解析では健常人で特徴的な腸内細菌はD-aaと正の相関を、UC患者便で特徴的な腸内細菌は負の相関を示した。そこでD-aaを投与したマウスにDSSを投与する大腸炎モデルを作成した。D-aa投与群では大腸炎が軽減され、腸内細菌叢も変化した。また、UC患者便、原発性胆汁性胆管炎患者便を無菌マウスに各投与し、DSS大腸炎、DDC胆管炎モデルを作成するとD-aa投与群で大腸炎、胆管炎は軽減することが明らかにされ、D-aaは新しい治療法になる可能性が見出された。 審査ではまずD-aaによる免疫細胞の変化の有無について問われた。病理組織の解析では炎症細胞浸潤についてもD-aaの有無により有意差があり、腸管免疫細胞の変化が強く疑われたが、T細胞、B細胞、ILC、マクロファージなどの免疫細胞の分画に有意な変化は認められず免疫細胞の変化は炎症抑制の主たる要因ではないと考えられたと返答された。次に、D-aaと腸内細菌の関連性について問われた。In vitroでの培養を行うと特にD-アラニンが<i>E.coli</i>や<i>K.Pneumoniae</i>の増殖を抑制することが明らかにされたと返答された。また増殖抑制の機序についても問われた。<i>E.coli</i>に着目して遺伝子解析を行うと、D-アラニンによって<i>E.coli</i>の細胞分裂に重要な<i>FtsZ</i>や形態維持に関連する<i>RodZ</i>の発現が抑制されることが明らかにされたと返答された。細胞分裂に関与するオペロンをさらに確認すると<i>FtsZ</i>の一つ前までの遺伝子（<i>mraZ</i>～<i>FtsA</i>）は発現が上昇しているため、詳細は不明であるが、最後のステップの前での変化に原因があると考察されると回答された。また<i>E.coli</i>以外での解析や遺伝子発現抑制の機序についても問われた。本研究では<i>E.coli</i>にのみ着目し解析を行ったが既報によると細菌により分裂機構および責任遺伝子は異なるためそれぞれの細菌に対する遺伝子解析が必要になると返答された。さらに臨床応用の際はD-aaを事前投与ではなく腸炎発症後に投与することで実臨床における有効性が担保されるのではないかと問われた。本研究では3週間の事前投与を行っていたが、in vitroでの検討では数時間で腸内細菌の増殖を抑制することが確認されており、臨床応用にむけてはDSS投与後もしくは腸炎発症後投与による更なる検討が必要と考えられると返答された。 以上、D-aaと腸内細菌との関連の一端を明らかにし、炎症性腸疾患への治療応用という点から有意義な研究であると評価された。				