

氏名	伊東 傑
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 7 3 9 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和6年2月19日
論文題目	自己免疫性膵炎モデルにおける腸内細菌叢と自然免疫応答の役割についての研究
審査担当専門委員	(主査) 杏林大学教授 久松 理一 浜松医科大学 名誉 梶村 春彦 教授 北里大学教授 山岡 邦宏

審査の結果の要旨

自己免疫性膵炎(AIP)は本邦から提唱された慢性膵炎であり、現在は IgG4 関連疾患の膵病変と考えられているが、その病態は不明な点が多い。遺伝的素因、環境因子が関与した免疫機構の破綻が発症に関与していると推測されている。

本研究ではマウスの腹腔内に大腸菌死菌体を反復投与することで作製する AIP モデルマウスを用いて AIP の病態について検討された。まず、このモデルマウスでは膵臓の組織学的炎症が確認されモデルとして確立していることが示された。本モデルマウスの膵臓では炎症性サイトカイン mRNA 発現が亢進していた。さらに本モデルマウスでは腸内細菌叢の多様性が低下しており、抗菌薬を経口投与することにより膵臓の組織学的炎症は軽減した。本モデルマウスに乳酸菌 *Lactobacillus gasseri* (LG) の死菌体を経口投与しても膵臓の炎症に変化は認められなかったが、腹腔内投与することにより炎症は軽減し、膵臓の炎症性サイトカイン発現は低下し、腸内細菌叢の多様性も回復した。マウス腹腔マクロファージを用いた実験では、大腸菌死菌体刺激に LG 刺激を加えると炎症性サイトカインの産生は低下し、IL-10 などの炎症抑制性サイトカインの上昇が認められた。Toll-like receptor(TLR)リガンドを用いた刺激実験では TLR7 リガンドである Imiquimod(IMQ)によって IL-10 が誘導された。

本論文は自己免疫性膵炎についてモデルマウスを使って腹腔マクロファージを介した免疫応答が病態に関与していること、膵炎発症マウスでは腸内細菌叢の dysbiosis が生じていること、LG 死菌体の腹腔内投与により膵炎発症が抑制されることを明らかにし、さらに TLR7 リガンド IMQ で誘導される IL-10 が LG による膵炎発症抑制に関与している可能性を

示した。将来の LG 生菌経口投与などの課題は残されているが、本論文の学術的価値は高く、博士（医学）として合格と判定した。