

学位論文審査の要旨

学位申請者	北村 香織 2021年3月単位修得退学		論文題目	エンドトキシンが関節リウマチの病態に与える影響
審査委員	主 査:	飯田 薫子 教授	インター ネット 公表	学位論文の全文公表の可否 : 否
	副 査:	市 育代 准教授		「否」の場合の理由
	副 査:	森光 康次郎 教授		<input type="checkbox"/> ア. 当該論文に立体形状による表現を含む
	審査委員:	本田 善一郎 特任教授		<input type="checkbox"/> イ. 著作権や個人情報に係る制約がある
	審査委員:	藤原 葉子 教授		<input type="checkbox"/> ウ. 出版刊行されている、もしくは予定されている
学位名称	博士 (学術)			<input checked="" type="checkbox"/> エ. 学術ジャーナルへ掲載されている、もしくは予定されている
(英語名)	(Ph. D. in Biochemistry)			<input type="checkbox"/> オ. 特許の申請がある、もしくは予定されている
※本学学位規則に基づく学位論文全文のインターネット公表について				

学位論文審査・内容の要旨

腸内細菌叢は宿主の炎症に深く影響を及ぼし、その範囲は消化管疾患に留まらず、関節リウマチ(RA)などの自己免疫疾患の発症・増悪にも関与することが示唆されている。RA患者の腸内はBacteroides 属が少ないなど、腸内細菌バランスを崩した状態であることが知られており、このような状態下では消化管バリア機能に障害が生じ、消化管由来物質の体内移行が問題となる。しかし、腸内細菌やその構成成分が関節リウマチ(RA)にどのように影響しているのかについてはあまり多く研究されていない。本研究では、腸内細菌構成成分であるエンドトキシン(LPS)のRA病態への関与およびそのメカニズムを明らかにすることを目的し、RA臨床試験データの解析、および培養細胞を用いた検討を行った。

研究1では、RA患者87名における腸内細菌およびLPS関連マーカーと、RA病態(病態活動性およびバイオマーカー)との関係性を調べた。腸内細菌数および、糞便中・血中LPSとRAの病態との間には関連性が認められなかったが、LPS結合タンパク質(LBP)とRAのバイオマーカーとの間には正の相関がみられた。また、歯周病菌であるPorphyromonas gingivalis (Pg) LPS抗体は、病態活動性と負の相関がみられた。LBPはLPSの細胞への親和性を高め、サイトカインの産生を促進することから、今回見られたLBPとRA病態との関連性は、体内に流入したLPSによる影響の結果である可能性が考えられた。さらに、Pg LPSがRAの病態炎症に関与している可能性も考えられた。

研究2では、弱炎症誘導性LPS(B. fragilis LPS)と強炎症誘導LPS(E. coli LPS)が消化管に与える影響を調べるため、熱負荷によりダメージを与えたヒト結腸がん由来細胞Caco-2にLPSを投与し、細胞毒性および膜抵抗性の検討を行った。熱負荷に加えE. coli LPSを投与したCaco-2では、経上皮電気抵抗(TEER)値が低下した。それに対し、熱負荷に加えB. fragilis LPSを投与すると、E. coli LPSを投与した場合に比べて細胞死が抑制され、TEER値は翌日に有意に回復した。さらに、B. fragilis LPSとE. coli LPSの共投与でも、E. coli LPSのみ投与した場合に比べて、翌日のTEER値が回復した。次に、B. fragilis LPSがE. coli LPSの炎症誘導能に与える影響を調べるため、ヒト単球由来細胞THP-1およびヒト末梢血単核細胞PBMCを用いて、B. fragilis LPSの共負荷もしくはB. fragilis LPSの前負荷下におけるE. coli LPSの炎症誘導能を検討した。B. fragilis LPSはE. coli LPSと同時に投与することでE. coli LPSのサイトカイン産生を抑制し、またE. coli LPS投与前に前負荷しておくことでもE. coli LPSのサイトカイン産生を抑制した。オートクレーブしたマウス糞便上清を使って同様に検討したところ、B. fragilis LPSの共投与もしくは前負荷は、糞便上清によるサイトカイン産生を抑制することが示された。

以上より、B. fragilis LPSは、E. coli LPSに比べて細胞増殖作用および熱負荷による細胞損傷の軽減作用を持ち、またE. coli LPSによる炎症を抑制する可能性が示された。

本研究におけるRA臨床データおよびin vitro細胞試験の結果を併せて総合的に判断すると、強炎症誘導性LPSの体内流入はRA病態の悪化の一因となる可能性が考えられ、腸内のB. fragilis LPS等の弱炎症誘導性LPSを増やすことにより、このような強炎症誘導性LPSの体内流入により引き起こされるRAの炎症が軽減されることが示唆された。

以上の結果から、北村 香織氏の審査委員会は本論文が人間文化創成科学研究科の博士(学術)(Ph. D. in Biochemistry)に相応しいものと判断した。

