

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 早瀬 英子

主査 教授 大場雄介
審査担当者 副査 教授 豊嶋崇徳
副査 教授 佐藤典宏
副査 教授 橋野 聡

学 位 論 文 題 名

パネト細胞増殖因子としての R-Spondin1 と抗菌ペプチドを用いた腸内エコロジーシステムの制御法

(Regulation of intestinal microbial ecology system using Paneth-cell growth factor R-Spondin1 and antimicrobial peptides)

申請者は腸管エコシステムを保護する新たな治療法としてR-Spondin1 (R-Spo1) と抗菌ペプチド α -defensinに注目し、腸内菌共生バランスの失調 (腸管dysbiosis) を来す移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) モデルを用いてR-Spo1と遺伝子組換え α -defensin (crydin-4; Crp4) の有効性を検証した。本研究ではR-Spo1のパネト細胞増殖作用と α -defensinの増加作用を確認した。GVHDでは、R-Spo1がパネト細胞を保護し、糞便Crp4濃度を回復させ、dysbiosisを抑制した。遺伝子組換えCrp4もdysbiosisを抑制した。

審査にあたり、まず副査の佐藤教授からR-Spo1はどのように同種免疫反応を抑制するのか、 α -defensinはどのような物質か、GVHDによる下痢は何に起因するかと質問があり、副査の橋野教授からはR-Spo1について、腸幹細胞以外にも作用するか、長期間投与後の変化はあるか、抗癌剤前処置でもGVHD抑制効果があるかと質問があり、主査の大場教授からはR-Spo1のノックアウトマウスは存在するか、dysbiosisを来す菌の由来はどこか、germ-freeマウスに対してR-Spo1のGVHD抑制効果は認められると思うか、R-Spo1はパネト細胞を特異的に分化誘導するのか、 α -defensinの細胞外分泌に必要なマトリックスメタロプロテアーゼ7 (matrix metalloprotease-7, MMP-7) はパネト細胞以外の細胞にも発現しているか、制御性T細胞を測定したか、超解像顕微鏡の使用動機は何かと質問があり、申請者は概ね適切に回答した。最後に副査の豊嶋教授からヒトのGVHDにおいてR-Spo1や α -defensinは有効と思うか、今後どのように研究をつなげるかと質問があり、申請者は概ね適切に回答し、今後は腸内代謝産物の変化に関する研究につなげたいと回答した。

この論文は、R-Spo1がパネト細胞増殖因子作用を有していること、腸管GVHDからパネト細胞を保護し、抗菌ペプチド α -defensin分泌を介して腸管dysbiosisを抑制することを見出したものであり、今後実臨床での使用や他の疾患への応用が期待されるものである。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研究に対する姿勢や取得単位の状況なども含めて、申請者は博士 (医学) の学位を受ける資格を有すると判定した。