

論文審査の結果の要旨

氏名：梅 田 直

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：コンカナバリン A 誘導性急性肝炎マウスにおける VDR の肝免疫調節作用

審査委員：(主査) 教授 浅井 聰

(副査) 教授 國分 眞一郎 教授 岩崎 賢一

教授 相馬 正義

ビタミン D 受容体 (vitamin D receptor, VDR) は、活性型ビタミン D₃ 受容体として多岐にわたる作用を有しているが、肝臓における VDR の機能については発現量が少ないことから理解されていなかった。VDR が肝常在 Kupffer 細胞や間葉系星細胞など肝非実質細胞に発現を認めること、胆汁うっ滞型肝炎モデルにおいてビタミン D 投与が炎症性サイトカイン産生を抑制することなどの近年の知見がある。コンカナバリン A はナタマメ由来の糖タンパク質であるが、これを投与すると、自己免疫性急性肝炎を発症することから、梅田氏は、肝自然免疫の VDR の機能を研究するために、VDR 野生型と VDR 欠損マウス (VDR-KO) を用いてコンカナバリン A 肝炎モデルを作製し肝臓免疫系細胞の機能に言及した。その結果、①予想に反して VDR-KO の肝障害は野生型より軽度である、②血中サイトカイン値、単離肝単核球遺伝子発現ともに著明な増加を認めたが差異はない、③VDR-KO では、肝常在 Kupffer 細胞による活性酸素産生能が低下する、ことが明らかとなった。VDR-KO マウスでの自己免疫性肝炎では障害が減弱されるという知見は、ヒト免疫研究においてのビタミン D の肝庇護作用と一見矛盾している。しかしながら、全身性 VDR-KO モデルのため発生段階で差異が生じた可能性があるかと推論した。これまで、肝臓免疫細胞における VDR の役割については十分な知見は得られてこなかったが、本研究により、コンカナバリン A 誘導性急性自己免疫性肝炎の病態では肝常在 Kupffer 細胞における VDR が関与し、VDR 調節薬の可能性の一端を示すと結論づけた。

本研究は、肝臓の免疫能とビタミン D の関連についての先駆的な知見も多い。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成30年2月28日