

学位取得者／学位記

● 令和4年度 (2022.4~2023.3) ●

● 学位取得者

芮 淑敏

Phosphate promotes osteogenic differentiation through noncanonical Wnt signaling pathway in human mesenchymal stem cells

Bone, 164:116525, 2022.

取得年月日：2022年9月30日

山村 なつみ

Factors associated with 1-year changes in serum fibroblast growth factor 23 levels in pediatric patients with chronic kidney disease

Clin Exp Nephrol, 26(10):1014-1021, 2022.

取得年月日:2022年12月31日

中野 由佳子

Assessment of cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Achondroplasia and Hypochondroplasia

Endocr J, 2023 Feb 4. [Online ahead of print]

取得年月日:2023年1月31日

大沼 真輔

The Lack of Bmal1, a Core Clock Gene, in the Intestine Decreases Glucose Absorption in Mice

Endocrinology, 163(9):bqac119, 2022.

取得年月日:2023年1月31日

福岡 智哉

Lewis glycosphingolipids as critical determinants of TRAIL sensitivity in cancer cells

Oncogene, 41(38):4385-4396, 2022.

取得年月日:2023年1月31日

皆川 光

Enhanced antitumor activity of a novel, oral, helper epitope-containing WT1 protein vaccine in a model of murine leukemia

BMC Cancer, 23(1):167, 2023.

取得年月日:2023年2月28日

横井 健人

Identification of a unique subset of tissue-resident memory CD4+ T cells in Crohn's disease

Proc Natl Acad Sci U S A, 120(1):e2204269120, 2023.

取得年月日:2023年2月28日



Phosphate promotes osteogenic differentiation through noncanonical Wnt signaling pathway in human mesenchymal stem cells

芮 淑敏

医学系研究科 情報統合医学 小児科学専攻

Bone, 164:116525, 2022.

● Purpose

To investigate the signaling pathway induced by Pi during osteogenic differentiation process.

● Method and Results

Induced human bone marrow-derived mesenchymal stem cells differentiation into osteoblasts by the change of media containing β -glycerophosphate (GP), 1 mM inorganic phosphate, or 3 mM inorganic phosphate (Pi). The differentiation of osteoblasts was verified by the expression of osteoblast differentiation markers and calcium deposition. RNA sequencing was performed to assess transcriptome in the early stage of osteogenic differentiation. Osteogenic differentiation and mineralization were promoted in the 3 mM Pi group compared to those in the GP and 1 mM Pi groups on day 7 of culture. RNA sequencing revealed that the gene expressions involved in osteogenesis and the components in the Wnt signaling pathway was increased in 3 mM Pi group compared with those in the GP on day 7. Analysis with qPCR and Western blot suggested upregulation of components in the non-canonical Wnt signaling pathway, including WNT5b and phosphorylated-c-Jun in the 3 mM Pi group on day 7. WNT11 mRNA expression was increased in the 2 induction groups on day 7. Inhibition of WNT5b by siRNA experiment attenuated the components in non-canonical Wnt signaling expression, including WNT5b, WNT11 and ROR2 mRNA expression and phosphorylated-c-Jun protein expression. In addition, osteogenic differentiation and mineralization were partly decreased in 3 mM Pi group on day 7 by the inhibition of WNT5b.

● Conclusion

Pi promoted osteogenic differentiation through the up-regulation of the non-canonical Wnt signaling pathway, including WNT5b, WNT11, p-c-Jun/c-Jun, in the early stage of differentiation. These findings provide a new perspective into the association of Pi and the non-canonical Wnt signaling pathway during osteogenic differentiation.

● Comment

The development of bone is essential for a child's health. The study of the mechanism of osteogenic differentiation and mineralization has a guiding role in the study of bone metabolism-related diseases. In this study, my experiment studied the effects of different concentrations of phosphate on osteogenic differentiation and the activation of intracellular signal pathways during this process. We indicate that an increase in Pi concentration promotes osteogenic differentiation and mineralization, at least in part, via the non-canonical Wnt signaling through WNT5b/ROR2/c-Jun on the early stage of osteogenic differentiation from MSCs. These results are significant for the research of osteogenic differentiation and bone metabolism-related diseases.

The guidance and help from Professor Ozono and Dr.Kubota, Dr.Ohata are indispensable to the successful publication of this research since the beginning. I would like to take this opportunity to express my deep gratitude. As a pediatrician, I will face a lot of patients and families in the future. I hope my study experience can help me make progress in the clinical application research in this field.



Factors associated with 1-year changes in serum fibroblast growth factor 23 levels in pediatric patients with chronic kidney disease

山村 なつみ

大阪母子医療センター 腎・代謝科

Clin Exp Nephrol. 2022 Oct;26(10):1014-1021.

● 目的

線維芽細胞増殖因子23 (FGF23)は主に骨細胞から分泌され、リン恒常性を調整するホルモンである。慢性腎臓病(CKD)においてFGF23はリンや副甲状腺よりもCKDの早い段階から上昇することから、CKDに伴う骨・ミネラル代謝異常(MBD)の主要なマーカーとされている。FGF23はCKD患者の腎予後や生命予後に関連することが示されており、FGF23を上昇させる因子を明らかにすることにより、CKD患者の予後改善に役立つと考えられる。成人においては炎症もFGF23の産生を増加させることが示されているが、小児CKD患者ではほとんど検討されていない。そこで今回われわれは、小児CKD患者のFGF23値の変化に影響する因子を明らかにするため、前向き観察研究を行った。

● 方法

本研究は大阪母子医療センターと兵庫医科大学の共同研究として、各施設の倫理委員会の承認を得て行なった。保護者から同意の得られた小児CKD患者62名(ステージ2~5D、1~16歳)を対象として、血清 intact FGF23および炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-6)、骨代謝マーカー等をベースラインとその1年後に測定し、FGF23値の変化に関連する因子について検討した。

● 結果

62名の年齢の中央値は10.5歳(四分位範囲6.0-14.0)、推定糸球体濾過量(eGFR)は59.0 ml/min/1.73 m² (45.1-69.3)で、原疾患は先天性腎尿路異常、虚血腎、糸球体疾患等であった。7名は腹膜透析中、16名は腎移植後であった。ベースラインのFGF23値は66.5 pg/ml (49.9-94.0)で、カルシウム、副甲状腺ホルモン、フェリチン、TNF- α との間に正の相関を、eGFRと1,25-(OH)₂Dとの間に負の相関を認めた。1年後のFGF23変化率は8.5%(-29.9-74.7)であった。FGF23変化率はeGFR変化率との間に有意な負の相関($p=0.010$)を、TNF- α 変化率との間に有意な正の相関($p=0.035$)を認めた。多変量回帰分析の結果、TNF- α は独立したFGF23上昇因子であった。

● 総括

炎症が小児CKD患者のFGF23値に影響を及ぼす可能性が示唆された。動物モデルにおいては、TNF- α は骨細胞におけるFGF23産生を増加させ、一方、FGF23は肝臓における炎症性サイトカインの産生を誘導することが報告されている。炎症とCKD-MBDの発症・進行との因果関係については、さらなる検討が必要である。

● 本人コメント

臨床の場で診療している慢性腎臓病患者さんのFGF23の変化について興味を持ち、臨床研究を行って1年後の成果をまとめることができました。長期のFGF23の変化とその影響について明らかにするため、現在も前向き研究を継続して行っています。貴重なご助言を頂きました大藪先生、研究をご指導頂きました道上先生をはじめ、お世話になりました先生方に、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。



Assessment of cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Achondroplasia and Hypochondroplasia

中野 由佳子

医学系研究科 情報統合医学 小児科学専攻

Endocr J, 2023 Feb 4. [Online ahead of print]

●Background/Aims

Achondroplasia (ACH) is the most common skeletal dysplasia and is characterized by a rhizomelic short stature. Hypochondroplasia (HCH) is an allelic disease of ACH that is associated with a less severe short stature. These skeletal dysplasia result from a gain-of-function mutation in the gene encoding fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3). Patients with ACH present with various systemic complications throughout their life. Obesity is a well-known complication in patients with achondroplasia (ACH). Epidemiological research on the mortality of these patients revealed that cardiovascular events contributed to their short life expectancy. Despite the high prevalence of obesity, few studies have been conducted on metabolic syndrome (MS) in ACH. On the other hand, it currently remains unclear whether patients with HCH are susceptible to obesity or are at risk of metabolic syndrome (MS). Therefore, the present study examined the degree of obesity using different measurements and cardiometabolic abnormalities in our cohort of children and adolescents with ACH and HCH.

●Methods

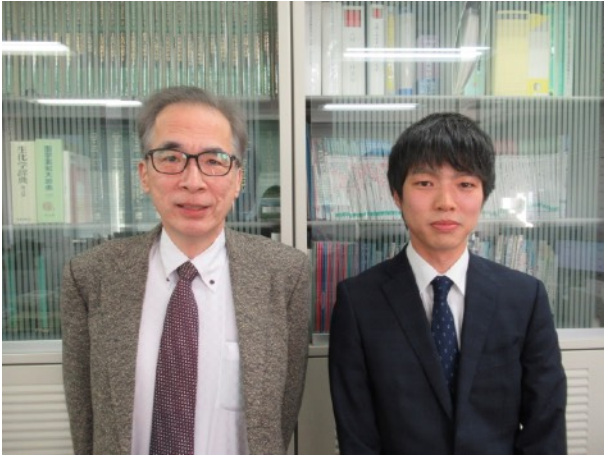
Forty-two patients with ACH/HCH aged between 1.9 and 18.7 years were enrolled. Body mass index- standard deviation score (BMI-SDS), BMI percentile, percent excess weight (PEW), the waist to height ratio (W/H), waist to hip ratio (W/Hip), and hip to height (Hip/H) ratio and total body as well as total body fat (%BF) were collected retrospectively. Correlation between %BF and each anthropometric measurement were examined. As cardiometabolic risk factors, biochemical parameters in glucose metabolism, lipid profiles, and blood pressure were examined. Then, we examined the association between a magnitude of %BF, BMI-SDS or hip/height and each cardiometabolic abnormality. Moreover, we divided into two groups; cardiometabolically normal group and cardiometabolically abnormal group and examined whether any difference of %BF, BMI-SDS or hip/height between the two groups was found.

●Results

Patients with ACH had a significantly greater % trunk BF and lower % limb BF than those with HCH. BMI-SDS and Hip/H are significantly correlated with %BF in both sexes. Elevated BP was the most common cardiometabolic abnormality. No significant association between a magnitude of %BF, BMI-SDS or hip/height, and each cardiometabolic abnormality was found. No significant difference in %BF, BMI-SDS or hip/height was shown between cardiometabolic normal and abnormal groups.

● Conclusions

The study result that half of the participants with ACH and HCH in childhood and adolescence presented at least one of the cardiometabolic abnormalities suggests the significance of not only managing weight changes but also monitoring individual cardiometabolic risk factors since childhood for early medical intervention.



The Lack of Bmal1, a Core Clock Gene, in the Intestine Decreases Glucose Absorption in Mice

大沼 真輔

医学系研究科 情報統合医学 小児科学専攻
Endocrinology, 163(9):bqac119, 2022.

● 目的

腸管生物時計は、栄養素吸収を摂取時間にあわせて効率化する。そのため、腸管生物時計の破綻は、栄養素の吸収効率低下をもたらす。グルコース(Glu)は、腸管から吸収される主要な栄養素であるが、腸管生物時計によるGlu吸収の制御機構は不明である。そこで、腸管生物時計によるGlu吸収制御機構とその破綻が持つ病態的意義を明らかにするために、本研究を行った。

● 方法ならびに結果

主要な時計遺伝子Bmal1を腸管特異的に欠損するマウス (KO) をBmal1-floxマウス (コントロールマウス: CON) とVillin-Creマウスを交配することにより作出し、糖代謝関連の表現型を2群間で比較検討した。腸管におけるGluトランスポーター遺伝子Sglt1の発現は、CONでは、食餌摂取量が亢進する明暗移行期にピークを有したが、KOではこのピークが消失し、相対発現量が低下していた (CON; 1.00 ± 0.14 , KO; 0.33 ± 0.09 , $p < 0.001$)。放射性同位体標識Gluアナログを用いた検討から、CONではSglt1発現のピークに一致してGlu吸収のピークを認めたが、KOではこのピークが消失し、Glu吸収が低下していた (CON; 1.72 ± 0.22 , KO; 1.19 ± 0.09 nmol/g, $p = 0.02$)。同時刻における経口Glu負荷5分後の血糖上昇が、KOでは抑制されていた (CON 205 ± 39 vs KO 162 ± 15 mg/dL, $p = 0.01$)。クロマチン免疫沈降法およびレポーターアッセイにより分子機序を解析したところ、BMAL1はSglt1のエンハンサー領域に時間依存性に結合し、Sglt1のリズム性発現を誘導することが示唆された。またKOではGlu吸収低下に一致して、肝グリコーゲン量が減少していたが、スクロース含有水投与条件下では肝グリコーゲン量の減少が消失した。この結果から、Glu吸収低下がKOの肝グリコーゲン量減少の原因であると考えられた。絶食下では、KOにおいて脂肪分解関連遺伝子Pnpla2の発現増加、脂肪量減少を認め、脂肪分解が亢進していた。KOにおける肝グリコーゲン量減少を、スクロース含有水の投与により回復させた状態で絶食試験を行うと、脂肪分解亢進の所見が消失したことから、KOにおける脂肪分解亢進は肝グリコーゲン量減少に起因すると考えられた。

● 総括

Glu吸収制御機構において腸管生物時計は重要な役割を果たしており、その破綻はGlu吸収を低下させ、肝グリコーゲン量減少、絶食時の脂肪分解亢進をもたらすことが、本研究により示された。

● 本人コメント

生物時計による糖代謝制御というテーマで、大阪母子医療センター研究所で研究する機会を頂き、充実した大学院生生活を送ることができました。このような貴重な機会を与えて頂き、様々なご助言をくださった大藪恵一先生、研究の基礎から熱心にご指導いただいた大阪母子医療センター研究所の道上敏美先生、川井正信先生をはじめ、お世話になった先生方に厚く御礼申し上げます。



Lewis glycosphingolipids as critical determinants of TRAIL sensitivity in cancer cells

福岡 智哉

医学系研究科 情報統合医学 小児科学専攻

Oncogene, 41(38):4385-4396, 2022.

● 目的

TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) はがん細胞に細胞死を引き起こすため新規創薬標的として期待されてきたが、これまでの臨床試験では十分な効果が認められなかった。そのため、TRAIL抵抗性の分子機構の解明や、治療効果を予測するバイオマーカーの同定などの新たな戦略が求められている。以前我々は、大腸がん細胞株であるHCT116はフコシル化に重要な酵素であるGDP-mannose 4,6-dehydratase (GMDS)を欠損するためフコシル化が欠損していること、野生型GMDSを導入したHCT116 (HCTGMDS)はTRAIL誘導性細胞死が亢進することを示し、フコシル化糖鎖がTRAIL感受性を正に制御することを明らかとした。しかし、TRAIL感受性を制御する詳細なフコシル化糖鎖構造は不明である。そこで、本研究ではTRAIL感受性を制御するフコシル化糖鎖構造と、TRAIL治療の有効性を予測するバイオマーカーの同定を目的とした。

● 方法ならびに結果

(1) HCTGMDS 細胞に対して、各種のフコース転移酵素を欠損させたところ、 α 1-3/1-4フコース(Lewis糖鎖)を欠損させるとTRAIL誘導性細胞死がHCTmock 細胞と同程度まで抑制された。このことからフコシル化糖鎖のうち、Lewis糖鎖がTRAIL誘導性細胞死を亢進させると考えられた。

(2) HCTmock、HCTGMDS 細胞に対してFLAG-TRAILで刺激後、抗FLAG抗体で免疫沈降を行い、TRAIL刺激依存的な受容体複合体の形成を観察したところ、Lewis糖鎖の有無によるTRAIL受容体の重合と受容体複合体の形成に違いを認めなかった。一方、TRAIL刺激後に抗caspase 8抗体や抗FADD抗体で免疫沈降することで受容体複合体と細胞質内FADD-caspase 8複合体の形成を観察したところ、Lewis糖鎖によりcaspase 8の複合体の形成が亢進していた。このことから、Lewis糖鎖はリガンド刺激依存性のTRAIL受容体複合体の形成に影響を与えず、TRAIL受容体複合体から細胞質FADD-caspase 8複合体の形成を亢進させると考えられた。

(3) HCTmock、HCTGMDS 細胞に対して、lacto/neolacto系糖脂質を欠損させ、糖脂質にLewis糖鎖が付加できない株を作成したところ、フコシル化によるTRAIL誘導性細胞死の増強効果が消失した。このことから、lacto/neolacto系糖脂質に付加されるLewis糖鎖がTRAIL誘導性細胞死を亢進させると考えられた。

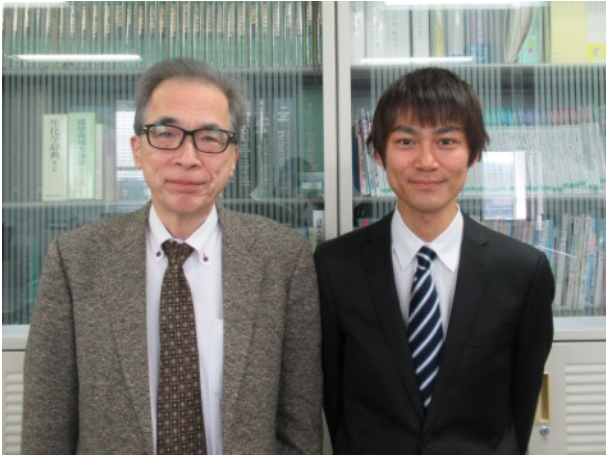
(4) ヒト大腸がん細胞株や大腸がん患者由来のがんオルガノイドを用いて、細胞表面上のLewis糖鎖の発現レベルをフローサイトメトリーで定量し、TRAIL誘導性細胞死への感受性との相関関係を調べたところ、I型Lewis糖鎖であるLeaやsLeaの発現量とTRAIL誘導性細胞死への感受性に有意な正の相関関係を認めた。

● 総括

Lewis糖脂質はTRAIL受容体複合体の形成に影響を与えず、細胞質内FADD-caspase 8複合体の形成を亢進させることによりTRAIL誘導性細胞死を亢進させる。大腸がんにおいてがん細胞表面のI型Lewis糖鎖の発現量はTRAIL感受性を予測する因子となり得る。

●本人コメント

糖鎖と細胞死という難しいテーマでしたが、本研究を通じて生化学的な研究手法や、その考え方を学ぶことができ、非常に充実した研究生生活を送ることができました。それも、このような機会を与えていただきました大園恵一先生、一からご指導してくださいました分子生化学研究室の三善英知先生、細胞死を中心にご指導いただきました東邦大学生化学講座の森脇健太先生をはじめ、様々な先生方のおかげです。この場を借りて厚く御礼申し上げます。



Enhanced antitumor activity of a novel, oral, helper epitope-containing WT1 protein vaccine in a model of murine leukemia

皆川 光

医学系研究科 情報統合医学 小児科学専攻

BMC Cancer, 23(1):167, 2023.

● 目的

Wilms腫瘍の原因遺伝子として単離されたWT1遺伝子は、様々な遺伝子の転写を制御する転写因子をコードしており、白血病や固形腫瘍など多様な腫瘍で発現していることが知られている。その産物であるWT1蛋白を標的としたがん免疫療法は様々な腫瘍に対して有望視されており、これまでにWT1ペプチドワクチンが開発され皮内注射の形でその効果が検証されてきた。またWT1蛋白経口がんワクチンであるBifidobacterium longum (B. longum) 420は、WT1蛋白質のベクターとしてビフィズス菌を用いて、内服により細胞障害性Tリンパ球 (CTL) およびその他の免疫担当細胞からなる細胞性免疫を介して腸管粘膜下の免疫応答を誘発させる。これまでに動物実験においてB. longum 420がマウス白血病細胞に対して抗腫瘍効果を発揮することが報告されているが、この経口ワクチンにはWT1特異的なTh1反応を引き起こすためのヘルパーエピトープ (WT135-52) を含んでいないことが問題点であった。そこで今回我々はヘルパーエピトープ (WT135-52) を含む新規のWT1経口ワクチンB. longum 2656を開発し、B. longum 420と併用投与することで、マウス白血病モデルにおいてCD4+T細胞ヘルプを介して抗腫瘍活性がさらに増強されるかどうかを検証した。

● 方法ならびに結果

WT1を発現するように改変したマウス白血病細胞株であるC1498-murine WT1を腫瘍細胞として用いた。マウスはB. longum 420単独群、2656単独群、および420/2656併用群に割り付けられた。腫瘍の皮下接種日をday 0とし、day 8からワクチンの経口投与を開始した。腫瘍体積、末梢血および腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) のCD8+T細胞中のWT1特異的CTLの割合とそのフェノタイプをフローサイトメトリー法を用いて経時的に測定した。また脾臓細胞とTILをWT135-52ペプチドで刺激し、WT135-52ペプチド特異的なINF- γ を産生するCD3+CD4+T細胞の割合を測定した。

腫瘍体積はday 24にB. longum 420/2656併用群でB. longum 420群に比べ有意に小さかった ($p < 0.01$)。末梢血中のWT1特異的CTLの割合は、B. longum 420/2656併用群でB. longum 420群に比べ、4週目 ($p < 0.05$) および6週目 ($p < 0.01$) において有意に高かった。抗腫瘍効果と末梢血中のWT1特異的CTLの割合の間には相関関係が見られた。末梢血中のWT1特異的エフェクターメモリーT細胞の割合は、B. longum 420/2656併用群でB. longum 420群に比べ、4週目 ($p < 0.05$) および6週目 ($p < 0.05$) に有意に増加した。脾臓細胞中のWT135-52ペプチド特異的なINF- γ 産生CD3+CD4+T細胞の割合は、B. longum 2656単独群およびB. longum 420/2656併用群でB. longum 420群に比べ有意に増加した。TIL中CD8+T細胞におけるWT1特異的CTLの割合およびTIL中CD4+T細胞におけるINF- γ 産生CD3+CD4+T細胞の割合は、B. longum 420/2656併用群でB. longum 420群に比べ有意に増加した。

● 総括

マウス白血病モデルにおいて、B. longumをプラットフォームとしてがん抗原であるWT1蛋白を発現させたWT1経口がんワクチンであるB. longum 420とB. longum 2656の併用投与ではB. longum 420の単独投与と比較して強い抗腫瘍効果が認められた。B. longum 2656が有するCD4+T細胞ヘルプを通してWT1

特異的CTL中のエフェクターメモリーT細胞の割合の増加と機能が強化され、結果として抗腫瘍効果の強いWT1特異的CTLが腫瘍へ到達して十分な抗腫瘍活性を発揮することが明らかとなった。

●本人コメント

研修医のころ患者さんにWT1ワクチンを注射する機会があり、大学院ではWT1経口がんワクチンをテーマにいただきました。血液腫瘍・免疫グループ（アレ研）の一員として当研究室で実験・研究ができたことを嬉しく思います。大藺先生、橋井先生、宮村先生をはじめ数多くの先生方に支えていただき、誠にありがとうございました。がん免疫療法の進歩は目覚ましく、痛みが少なく、副作用も少なく、そして十分な効果がある治療が求められており、経口ワクチンはその一つになる可能性があります。大学院での経験を活かし、今後も社会に貢献できるよう精一杯尽力してまいります。



Identification of a unique subset of tissue-resident memory CD4⁺ T cells in Crohn's disease

横井 健人

医学系研究科 情報統合医学 小児科学専攻

Proc Natl Acad Sci U S A, 120(1):e2204269120, 2023.

● 目的

炎症性腸疾患 (IBD) は遺伝的素因に環境因子が加わることで、T細胞を介した異常な免疫応答が誘導されることによって発症すると考えられている。その病型は主にクローン病 (CD) と潰瘍性大腸炎 (UC) に収束することから、各々の病型に特有の免疫学的機構が存在すると考えられる。本研究では手術摘出腸管検体を用いてT細胞のディーププロファイリングを行うことにより、IBD腸管に特異的に存在するT細胞サブセットと生物学的ネットワークを特定し、新たな治療標的を見出すことを目的とした。

● 方法ならびに結果

IBD患者52人(CD26例、UC26例)の腸管サンプルから採取した免疫細胞を27種類の細胞表面マーカーを用いてマスマイトメトリーで分析し、T細胞サブセットの組成をコントロール標本(26例)と比較した。CD腸管ではCD161⁺ CCR5⁺ CD103⁺ 組織常在性記憶CD4⁺T細胞が有意に増加していた。一方、UC腸管ではCXCR5陽性の濾胞ヘルパーT細胞が増加していた。次に、CD、UC、コントロールの腸管それぞれ4サンプルよりT細胞を単離し、シングルセルRNA-seq解析を行った。その結果、CD腸管で増加しているCD161⁺ CCR5⁺ CD103⁺組織常在性記憶CD4⁺T細胞の中に、さらにCD腸管にきわめて特異的に発現するサブセットを見出した。このCD腸管に特異的な組織常在性記憶T細胞サブセットは、KLRB1、NKG6、KLRG1、GZM、GNLYなどの自然免疫における細胞毒性に関連する多くの遺伝子を高発現し、またIFNG、TBX21、CCR5などのTh1細胞関連遺伝子の発現も有意に上昇していた。In vitroの解析では、CD161⁺ CCR5⁺ CD103⁺組織常在性記憶CD4⁺T細胞は他のCD4⁺T細胞サブセットと比較し、IL-12、IL-18、IL-7、IL-15のカクテル刺激やPMA/ionomycin刺激に対してより鋭敏に反応し、IFN- γ やIL-2などTh1サイトカインを有意に高く分泌した。CD腸管の免疫組織学的な評価を行ったところ、CD161⁺ CCR5⁺ CD103⁺組織常在性CD4⁺T細胞サブセットは、腸管上皮細胞に接する形で直下の粘膜固有層に集簇していた。こうした局在的特徴も腸管上皮細胞に対する炎症の惹起に寄与している可能性が考えられた。最後にヒト腸管上皮細胞より腸管オルガノイドを作成し、これとCD161⁺ CCR5⁺ CD103⁺組織常在性記憶CD4⁺T細胞をIL-12、IL-18、IL-7、IL-15存在下に共培養し、細胞傷害性を調べた。サイトカイン刺激群では非刺激群と比較し、有意に培養上清中のLDHが上昇するとともに腸管オルガノイドの傷害スコアが上昇した。また、この反応はIFN- γ に対する中和抗体を加えることにより有意に抑制された。

● 総括 (Conclusion)

シングルセル解析技術を駆使し、IBD患者の腸管から採取された免疫細胞を網羅的に解析することで、CD、UCのそれぞれで増加しているT細胞サブセットを同定した。特にCDでは強い組織傷害性と向炎症性の疾患特異的な組織常在性記憶CD4⁺T細胞が出現していることが明らかとなった。本研究により、IBDの中でも特にCDにおいて病因となる細胞が同定されるとともに、その病原性の主体となる刺激因子、分泌因子および発現マーカーが明らかになった。

● **本人コメント**

自分が専門としている血液腫瘍とは異なった分野での研究であり、またこれまで研究に全く携わったことがない一からのスタートでしたが、大藪先生をはじめ、竹田潔先生、村上真理先生のご指導を頂いて研究成果をまとめることができました。

ありがとうございました。