



Statin directly suppresses cytokine production in murine intraepithelial lymphocytes

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2018-09-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 張, 炅 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003399

論文審査の結果の要旨

HMG-CoA 還元酵素阻害薬スタチンは脂質低下作用のほか多面的な効果を有し、そのうち免疫調節作用も注目されており、消化管においても炎症性疾患に対し有用性が報告されている。

申請者は、消化管粘膜免疫におけるスタチンの直接的な作用を明らかにするため、単離した小腸上皮間リンパ球 (IELs) 用い、スタチンの IELs に対する直接的なサイトカイン制御機構について検討した。

C57BL/6 マウスの小腸より IELs を単離し脾細胞を比較対象として、抗 CD3/CD28 抗体刺激下に産生サイトカイン (IFN γ 、TNF α 、IL-2、IL-4、IL-5) 濃度を Cytometric bead array kit を用いて測定した。スタチンは脂溶性の simvastatin、lovastatin を用い、 $5\times 10^{-7}\sim 5\times 10^{-5}\text{M}$ の濃度で添加しサイトカイン産生に対する影響を測定した。さらにスタチン存在下に、メバロン酸系路の下流基質 mevalonate、farnesyl pyrophosphate (FPP)、geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) を添加し、そのサイトカイン産生に対する影響を検討した。

IELs は大半が CD3⁺ CD8⁺ T 細胞で対象とした脾細胞とは異なるサブセットから成り立っていた。スタチンは IELs による IFN γ 、TNF α 、IL-2、IL-4 産生を用量依存的に有意に抑制し、この抑制は mevalonate、FPP、GGPP により一部解除された。本研究は、スタチンが IELs の Th1 系サイトカインに加え、IL-4 産生の抑制効果も有する事を示し、その作用機序としてはメバロン酸経路が一部関与する事を明らかにした。

審査委員会は、本研究がスタチンの直接的な腸管粘膜免疫制御の一端を明らかにし、スタチンの今後の消化管疾患における新たな治療薬としての可能性を示した意義を高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	大西 一功
副査	戸倉 新樹	副査 加藤 明彦