

# 博士學位論文

内容の要旨

および

審査結果の要旨

令和6年3月

近畿大学大学院

医学研究科

# 学位論文審査結果の報告書

氏 名 瀬海 郁衣

生 年 月 日 平成2年10月3日

本 籍 ( 国 籍 ) 熊本県

学 位 の 種 類 博 士 ( 医 学 )

学 位 記 番 号 医 第 1421号

学位授与の条件  
(博士の学位) 学位規程第5条該当

論 文 題 目  
High-fat diet aggravates experimental autoimmune  
pancreatitis through the activation of type I interferon  
signaling pathways

(高脂肪食はI型IFNシグナル伝達経路の活性化を通して実験的自  
己免疫性膵炎を悪化させる)

学位論文受理日 2023年 11月 13日

学位論文審査終了日 2024年 1月 25日

審 査 委 員 (主 査) 垣 見 和 宏

(副主査) 松 本 逸 平

(副主査) 伊 藤 彰 彦

指 導 教 員 工 藤 正 俊

## 論文内容の要旨

### 【目的】

自己免疫性膵炎 (AIP) は IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の膵特異的表現型である。AIP/IgG4-RD は中高年男性に多いという疫学的特徴を有しているが、この謎は解明されていない。中高年男性が好む高脂肪食が AIP/IgG4-RD の発症に及ぼす可能性が考えられるが、高脂肪食による肥満と AIP の関係は不明である。そこで、本研究では高脂肪食による肥満が実験的 AIP の発症に及ぼす効果の解明を目指した。

### 【方法】

MRL/MpJ マウスにそれぞれ普通食または高脂肪食を 8 週間摂取させた後、poly (I:C) 0.1 mg を週 2 回合計 16 回腹腔内注射し、AIP を誘導した。高脂肪食の摂取は AIP の誘導期間も継続した。膵組織の病理学的検討と膵臓における免疫反応の解析、小腸のタイトジャンクションタンパク質 (TJP)mRNA の発現解析を行った。

### 【結果】

高脂肪食を摂取したマウスでは、普通食を摂取したマウスと比べ、肝内脂質と体重が著明に増加を認めた。病理学的検討から、高脂肪食による肥満が AIP を悪化させることが判明した。高脂肪食による肥満は膵臓における形質細胞樹状細胞 (pDCs) の活性化を促進し、pDCs の産生する I 型 IFN・IL-33 の発現量は普通食摂取と比べて、著明に増加した。I 型 IFN 経路の中和により、高脂肪食-肥満による AIP の悪化は抑制された。一方で、高脂肪食-肥満は AIP/IgG4-RD の併存疾患である唾液腺炎の重症度を変化させなかった。小腸のタイトジャンクションタンパク質 (TJP)mRNA の発現解析では両群で有意な変化は認めなかった。

【考察】重症 AIP の発症は高脂肪食摂取によって促進され、I 型 IFN 産生 pDC の膵臓への蓄積が重症 AIP の発症に寄与した。これらの結果は、中高年男性が好む高脂肪食や肥満と AIP との間に関連性がある可能性がある。また、食習慣の正常化、特に高脂肪食の制限は、AIP を予防する可能性がある。

【結論】高脂肪食は I 型 IFN 産生 pDC の膵臓への蓄積を促進し、実験的自己免疫性膵炎を悪化させた。

	公表年月日	出版物の種類および名称
博士論文の印刷公表	2022年 12月31日公表 (DOI : 10.1016/j.bbrc.2022.11.030)	博士学位論文 Biochemical and Biophysical Research Communications 第 637 巻 189~195 頁
	全文	High-fat diet aggravates experimental autoimmune pancreatitis through the activation of type I interferon signaling pathways

## 論文審査結果の要旨

### 1) 論文内容の要旨

#### 【目的】

自己免疫性膵炎 (AIP) はIgG4関連疾患 (IgG4-RD) の膵特異的表現型である。AIP/IgG4-RDは中高年男性に多いという疫学的特徴を有しているが、この謎は解明されていない。中高年男性が好む高脂肪食がAIP/IgG4-RDの発症に及ぼす可能性が考えられるが、高脂肪食による肥満とAIPの関係は不明である。そこで、本研究では高脂肪食による肥満が実験的AIPの発症に及ぼす効果の解明を目指した。

#### 【方法】

MRL/MpJマウスにそれぞれ普通食または高脂肪食を8週間摂取させた後、poly(I:C) 0.1 mgを週2回合計16回腹腔内注射し、AIPを誘導した。高脂肪食の摂取はAIPの誘導期間も継続した。膵組織の病理学的検討と膵臓における免疫反応の解析、小腸のタイトジャンクションタンパク質 (TJP) mRNAの発現解析を行った。

#### 【結果】

高脂肪食を摂取したマウスでは、普通食を摂取したマウスと比べ、肝内脂質と体重が著明に増加を認めた。病理学的検討から、高脂肪食による肥満がAIPを悪化させることが判明した。高脂肪食による肥満は膵臓における形質細胞樹状細胞 (pDCs) の活性化を促進し、pDCsの産生するI型IFN・IL-33の発現量は普通食摂取と比べて、著明に増加した。I型IFN経路の中和により、高脂肪食-肥満によるAIPの悪化は抑制された。一方で、高脂肪食-肥満はAIP/IgG4-RDの併存疾患である唾液腺炎の重症度を変化させなかった。小腸のタイトジャンクションタンパク質 (TJP) mRNAの発現解析では両群で有意な変化は認めなかった。

【考察】重症AIPの発症は高脂肪食摂取によって促進され、I型IFN産生pDCの膵臓への蓄積が重症AIPの発症に寄与した。これらの結果は、中高年男性が好む高脂肪食や肥満とAIPとの間に関連性がある可能性がある。また、食習慣の正常化、特に高脂肪食の制限は、AIPを予防する可能性がある。

【結論】高脂肪食はI型IFN産生pDCの膵臓への蓄積を促進し、実験的自己免疫性膵炎を悪化させた。

### 2) 審査結果の要旨

瀬海郁衣氏の学位論文に対する最終試験は、令和5年12月27日の午後5時より小講堂で実施された。

まず、瀬海氏が、本研究を行うに至った背景、対象と方法、結果と考察を口頭で発表し、それに対して主査である垣見和宏、副主査である伊藤彰彦、松本逸平両教授がいくつかの疑問点を質した。

松本教授から、①自己免疫性膵炎 (AIP) の患者と高脂肪食摂取に関連があるというエビデンスはあるのか、②今回の研究ではポジティブな結果が得られなかったが、高脂肪食接種による腸管のtight junctionの破綻を実験的に証明する他の手法があるか、③今後の研究や臨床応用への展望に関して質問された。伊藤教授からは、④提示されたAIPの病理像を見ると、急性膵炎の所見が強く示唆されるが、どのような理由でAIPと診断したのか、⑤高脂肪食とAIPの発症には、腸内細菌叢の変化は関与しているのか、⑥pDCが膵臓に移行・集積するメカニズムに関して質問された。垣見からは、pDC→IFN $\alpha$ →IL-33→AIPの関係を示すデータは提示されたが、高脂肪食→pDCの活性化、膵臓への集積のメカニズムに関するデータは得られているか、⑦直接高脂肪所食がpDCを活性化するデータをin vitroで得ることができたかに関して質問した。

瀬海氏は、①高脂肪食摂取の有無は不明であるが、メタボリックシンドロームの患者にAIPの合併が多いこと、②経口摂取させたFITCデキストランが腸管から血中へ移行することを証明すれば、腸管バリアの破綻を証明できること、③糖尿病やメタボリックシンドロームとAIPの関係の重要性、④マウスの膵臓が縮小し炎症を起こしていることをマクロで観察したこと、⑤膵炎を誘発するMRL/MpJマウスは、高脂肪食摂取前から、腸内細菌叢が乱れており、pDCの活性化が認められた。高脂肪食による脂肪肝、メタボリックシンドロームなどの炎症が、AIPを増悪させたと考えられる。⑥研究室でさらなる解析が進められていることを返答した。

このように、瀬海氏はこれまでの研究成果を踏まえ、自身の研究に基づいた具体的な例を挙げながら、きわめて的確に応答した。また、IgG4関連自己免疫睥炎の病態に関して、高脂肪食がI型IFNを産生するpDCsを活性化し、AIPを増悪させることを明らかにした。分子生物学・免疫学的解析を用いた検討を行うことによって、未解明の部分が多いAIPの発症機序を解明した論文内容からも、瀬海氏がこの分野の卓越した知識と技量を持つことが確認された。

したがって、主査・副主査は合議の上、提出された学位論文が確かに瀬海郁衣氏の研究成果であること、学位授与にふさわしい技量や能力を持つことを確認し、最終試験を合格と判定した。

3) 最終試験の結果：

審査基準に基づく評価点

A項目 46/50点 48/50点 46/50点

B項目 3/5点 3/5点 5/5点

合

4) 学位授与の可否：可