

学位授与番号：乙 3245 号

氏 名：木戸 尊將

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 31 年 3 月 13 日

学位論文名：

**Inflammatory response under zinc deficiency is exacerbated by dysfunction of the Th2 lymphocyte – M2 macrophage pathway.**

（亜鉛欠乏による炎症反応増悪には Th2 リンパ球-M2 マクロファージ経路が関係する）

学位論文審査委員長：教授 斎藤三郎

学位論文審査委員：教授 清川貴子 教授 松浦知和

# 論文要旨

氏名	木戸 尊將	指導教授名	柳澤 裕之
主論文			
<b>Inflammatory response under zinc deficiency is exacerbated by dysfunction of the Th2 lymphocyte – M2 macrophage pathway</b> (亜鉛欠乏による炎症反応増悪にはTh2リンパ球-M2マクロファージ経路が関係する)			
Takamasa Kido, Kenji Ishiwata, Machi Suka, Hiroyuki Yanagisawa			
Immunology. DOI:10.1111/imm.13033 Article accepted on 25 November, 2018			
要旨			
【目的】			
必須微量元素である亜鉛が不足すると、免疫機能が低下し、炎症反応を生じることが報告されている。しかし、そのメカニズムについては解明されていない。本研究では、亜鉛欠乏ラットを作製し、免疫機能の中枢である脾臓のヘルパーTリンパ球(Th1およびTh2)とマクロファージサブタイプ(M1およびM2)の分化誘導への影響について検討した。さらに、IL-4の腹腔内投与あるいは亜鉛補充を行い、亜鉛欠乏による炎症反応を抑制できるか検討した。			
【方法】			
Experiment I—SDラット(5週令:雄)に亜鉛欠乏食(亜鉛無添加)または亜鉛標準食(0.01%亜鉛含有)を毎日17gずつ6週間与えた。			
Experiment II—SDラットに亜鉛欠乏食あるいは亜鉛標準食を毎日17gずつ6週間与えた。亜鉛欠乏食のうち、一つの群には、IL-4の腹腔内投与(100ng/rat/週3回)を行い、もう一つの群には、亜鉛標準食を4週間与え亜鉛を補充した。			
測定項目—①脾臓のTh1(IFN- $\gamma$ )/Th2(IL-4/IL-13)サイトカイン陽性細胞数、M1/M2マクロファージ数、②マクロファージから産生されるサイトカイン(IL-1 $\beta$ , MIP-1 $\alpha$ )のmRNA発現、③GATA-3のタンパク量。			
【結果】			
Experiment I—亜鉛欠乏群で①M2マクロファージ、IL-4/IL-13陽性細胞数の減少、②IL-1 $\beta$ およびMIP-1 $\alpha$ のmRNA発現の増加、③GATA-3のタンパク量の減少を有意に認めた。			
Experiment II—亜鉛欠乏/IL-4腹腔内投与群と亜鉛補充群で①M2マクロファージ、IL-4/IL-13陽性細胞の減少の抑制、②IL-1 $\beta$ とMIP-1 $\alpha$ のmRNA発現の増加の抑制、③亜鉛補充群でGATA-3のタンパク量の増加を有意に認めた。			
【考察】			
亜鉛欠乏による炎症反応には、Th2リンパ球-M2マクロファージ経路が関与することが明らかになった。そして、この炎症反応はIL-4投与または亜鉛補充により抑制できることが示された。			

## 学位論文審査結果の要旨

木戸尊將氏の学位請求論文は主論文 1 編 1 冊よりなり、その表題は「Inflammatory response under zinc deficiency is exacerbated by dysfunction of the Th2 lymphocyte – M2 macrophage pathway (亜鉛欠乏ラットの脾臓における Th2 リンパ球–M2 マクロファージ経路を介した炎症反応増強の機序解明：IL-4 投与と亜鉛補充の効果)」であり、*Immunology* 誌 (2018 年) に発表された。指導教授は環境保健医学講座の柳澤裕之教授である。

平成 31 年 2 月 21 日に主査：斎藤三郎 (東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター分子免疫学研究部 教授)、副査：松浦知和 (東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座教授) および清川貴子 (東京慈恵会医科大学病理学講座教授) の審査委員により公開学位審査が開催された。木戸氏による研究概要の発表に続いて口頭審査を実施された。

席上、以下の質疑が為された。

- ・亜鉛欠乏症の疫学調査について
- ・亜鉛欠乏症の診断について
- ・亜鉛欠乏でどのような機序で体重減少が起こるのか？
- ・亜鉛欠乏で Th2 依存性の抗体のサブクラスに変化は認められるのか？
- ・GATA-3 の発現を脾臓以外の組織で検討しているか？
- ・M1 型/M2 型 Phenotype を識別するために他のマーカーでも検討したか？
- ・免疫組織染色で陽性細胞の局在部位を表記した方が良いのでは？
- ・免疫組織染色の他にフローサイトメトリーで M1 および M2 を測定した方が良いのでは？
- ・パラフィン切片を用いたサイトカイン染色は難しい。エリスポット法を用いて解析するのが望ましいのでは？
- ・脾細胞をマイトジェンで刺激し培養上清中のサイトカインを測定した方がより客観的な結果が得られるのでは？
- ・なぜ近交系マウスを用いて解析しないのか？
- ・経時的にサンプル採取ができれば、より興味深い結果が得られるのでは？
- ・亜鉛欠乏で誘導される皮膚炎の病態は興味深い。詳細に解明してほしい。
- ・補充療法で Th2 リンパ球–M2 マクロファージ経路が回復する結果は素晴らしい。

等々、細部にわたり数多くの質疑がなされたが、それぞれに対して木戸氏より適切かつ的確な回答がなされた。

学位審査委員会は慎重に審議した結果、本論文を学位論文として十分価値があるものと認めた次第である。なお、Thesis に専門用語の不正確さ、および文脈や文章の構成におかしな部分があったため、後日修正がなされた。修正された内容を各審査員が確認・承認後に再提出がなされた。