

The Interplay between Alterations in Esophageal Microbiota Associated with Th17 Immune Response and Impaired LC20 Phosphorylation in Achalasia

池田, 浩子

<https://hdl.handle.net/2324/7329419>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



(別紙様式2)

氏 名	池田 浩子
論 文 名	The Interplay between Alterations in Esophageal Microbiota Associated with Th17 Immune Response and Impaired LC20 Phosphorylation in Achalasia (食道アカラシアにおけるTh17免疫応答に関連する食道内細菌叢変化とLC20リン酸化障害との相互作用)
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 須藤 信行 副 査 九州大学 教授 澤 新一郎 副 査 九州大学 教授 福井 宣規

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者らは、食道アカラシアは原因不明の食道運動障害であることから、食道平滑筋収縮および関連する炎症反応の変化を調べることで食道アカラシアの病態を明らかにすると共に食道アカラシアの進展における食道細菌叢の役割を評価することを目的とし、経口内視鏡的筋切開術を受けた Type II食道アカラシア患者の食道粘膜と下部食道括約筋 (LES) サンプルを解析した。食道内環境変化と食道アカラシアの関連性を調べるため、患者から得た食道調整溶液をマウス食道に移入し評価した。その結果、コントロール群のLESでは、安静時および刺激条件下で20-kDaミオシン軽鎖 (LC20) の約30%がリン酸化されていたのに対し、食道アカラシアではすべての条件下でLC20のリン酸化レベルは10%未満であった。食道アカラシアにおけるLC20のリン酸化レベル低下は、ミオシン軽鎖脱リン酸化酵素阻害蛋白CPI-17の発現低下と関連していた。IL-17A、IL-17F、IL-22、IL-23Aを含むTh17関連サイトカインの遺伝子発現は、食道アカラシアで有意に上昇していた。食道アカラシアでは、食道細菌叢の α 多様性上昇を認め、ActinomycesとDialisterを含むいくつかの細菌の割合は食道アカラシアで増加した。Actinomycesの割合はIL-23Aレベルと正の相関を示し、Dialisterの割合はIL-17A、IL-17F、IL-22レベルと正の相関を示した。食道アカラシアの食道調整溶液を経口投与したマウスでは食道におけるIL-17Fの遺伝子発現の上昇を認めたことから、食道アカラシア患者のLESにおいて、収縮性障害の原因となるLC20のリン酸化レベル低下は、CPI-17発現低下とTh17関連免疫反応の亢進と関連していた。食道内細菌叢に代表される食道内環境は、食道アカラシアの発症と増悪に関連している可能性があることを示唆した。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。