

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 田之上 大

本研究では生体に不可欠な免疫制御細胞である Treg 細胞について、その腸管における誘導機構解明を試みたものである。無菌マウスおよびノトバイオトマウスなどを用いた検討により、下記の結果を得ている。

1. SPF マウスの様々な組織における Treg 細胞数について解析を行った結果、大腸および小腸粘膜固有層には Treg 細胞が豊富に存在していることが分かった。無菌マウスを解析したところ、SPF マウスに比較し大腸 Treg 細胞数が著しく低値を示していた。このことから、大腸 Treg 細胞は常在菌依存的に誘導されることが示唆された。
2. その責任細菌を特定するために、無菌マウスにさまざまな腸内細菌種を単独に定着させたノトバイオトマウスを作製し、腸管における Treg 細胞数の解析を行った。その結果、46 菌株のクロストリジウム属菌の定着が大腸 Treg 細胞数を SPF レベルにまで増加させていた。またその他の細菌の投与は、Treg 細胞数に大きな影響を与えなかった。投与した 46 菌株のクロストリジウム属菌はコンベンショナルマウスの便から単離された細菌株であり、通常の SPF マウスの便においても検出されていた。以上の結果から、マウスの常在菌のうち、クロストリジウム属菌が大腸 Treg 細胞を特異的に誘導していることが明らかとなった。
3. 次に、その誘導機構について検討を行った。46 菌株のクロストリジウム属菌により誘導された Treg 細胞は転写因子 Helios を発現していなかったことから、末梢誘導性の Treg 細胞であることが推測された。末梢誘導性の Treg 細胞の分化には TGFβ が必須であることが知られている。そこで大腸組織および上皮細胞からの TGFβ 産生量を検討したところ、46 菌株のクロストリジウム属菌の定着はその産生を促進していた。その培養上清を含む培地では naiveT 細胞から Treg 細胞の分化が観察され、さらに抗 TGFβ 中和抗体の投与によりその効果が減弱していた。このことから、クロストリジウム属菌による Treg 細胞の誘導について、大腸上皮細胞からの TGFβ の産生促進を介した機構が示唆された。

4. 次に、誘導された Treg 細胞における炎症抑制分子 IL10 および CTLA4 の発現を調べたところ、クロストリジウム属菌の定着はその発現を増加させていた。このことから、46 菌株のクロストリジウム属菌は Treg 細胞の集積だけでなくその機能成熟についても影響していることが明らかとなった。

5. 最後に、クロストリウム属菌の投与が大腸炎モデルの症状に及ぼす影響を調べている。SPF マウスに 46 菌株のクロストリジウム属菌を投与すると、Treg 細胞数が増加し、それに伴って DSS および Oxazolone 誘導性大腸炎モデルの症状が緩和されていた。このことから、46 菌株の常在性クロストリジウム属菌の投与は大腸炎の発症または症状悪化の予防に対して有用な効果を持つ可能性が示された。

以上、本研究は、46 菌株の常在性クロストリジウム属菌が大腸 Treg 細胞の誘導していることを特定し、Treg 細胞誘導性細菌の特定・単離および免疫疾患治療におけるその有用性の提唱している。本研究の成果は、将来的に炎症性腸疾患などに対する新規治療法の開発に応用可能な内容であり、学位の授与に値すると考えられる。