

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	柏 木 一 公
論文審査担当者	主 査	微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦	
	微生物学・免疫学	本 田 賢 也	微生物学・免疫学	小 安 重 夫
	先端医科学	河 上 裕		
学力確認担当者：			審査委員長：本田 賢也	
			試問日：平成28年 1月 8日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Smad2 and Smad3 Inversely Regulate TGF- $\beta$ Autoinduction in <i>Clostridium Butyricum</i> - Activated Dendritic Cells (Smad2およびSmad3は <i>Clostridium butyricum</i> により活性化された樹状細胞においてTGF $\beta$ の自己産生を反対に制御する)				
<p>近年、クロストリジウム属菌が腸管免疫に与える影響が注目されており、とりわけ制御性T細胞 (Treg) の分化誘導、及び維持に重要な働きを持つことが報告されている。本研究では腸炎に抑制的に作用するクロストリジウム属菌の1種であるクロストリジウム・ブチリカム (<i>C. butyricum</i>) によるTregおよびその誘導因子であるTGF-<math>\beta</math>の発現制御機構の解析を行った。その結果、<i>C. butyricum</i>の細胞膜構成成分であるペプチドグリカン (PGN) が腸管樹状細胞 (DC) からTLR2-AP1経路を介してTGF-<math>\beta</math>を誘導するとともに、転写因子Smad3およびSmad2がTGF-<math>\beta</math>自身の自己誘導を、それぞれ正・負に制御することを見出した。</p> <p>審査では、マクロファージからのIL-10産生が<i>C. butyricum</i>による主要な炎症抑制機能であると報告した先行研究と本研究におけるTGF-<math>\beta</math>-Treg系との関係を問われた。ともに炎症抑制性サイトカインであるIL-10とTGF-<math>\beta</math>は、結果として同じ炎症抑制に働くがその作用機序は異なっている。先行研究でもTregの重要性は指摘されており、マクロファージから分泌されるIL-10とDCから分泌されるTGF-<math>\beta</math>とそれによって誘導されるTregはそれぞれが重要であるため、そのどちらを欠いても炎症抑制機能は破綻してしまうのであろう、と回答された。次にTLR4よりもTLR2のほうが何故ERKを強く活性化するのかと問われた。TLR2の下流ではTpl2と呼ばれるアダプター分子がERKの活性化に関与することが報告されておりアダプター分子の関与の差がERKの強さの違いとなっている可能性がある、と回答された。本研究で明らかにしたTGF-<math>\beta</math>の自己誘導機構においてSmad2及びSmad3がそれぞれ異なる働きをすることについて、その生物学的な意義と普遍性について問われた。これについては、Smad3欠損マウスは炎症に感受性が高いことが報告されており、逆に樹状細胞特異的Smad2欠損マウスは腸炎に抵抗性であることが本研究で示されたことから生体内でもこのメカニズムが働き免疫恒常性の維持に関与していると考えられるものの、TGF-<math>\beta</math>のフィードバック制御機構なのかどうかは今後明らかにすべき課題である。またマクロファージでも同様の制御機構が示唆されたが、T細胞においては未だ確認できていないことから細胞特異性については今後検討する必要がある。さらにこれまでの研究ではTGF-<math>\beta</math>以外の標的遺伝子では多くはSmad2とSmad3が同じ作用を示すことが多く、TGF-<math>\beta</math>遺伝子発現制御は特殊な例である可能性が高い、と回答された。</p> <p>以上のように、本研究は検討すべき課題を残しているものの、<i>C. butyricum</i>によるTregの誘導機構の一端を解明し、さらにSmad2とSmad3による異なったTGF-<math>\beta</math>の発現制御機構を発見したという点で有意義な研究であると評価された。</p>				