

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	柏 木 一 公
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>人間の消化管には常に100兆個以上の腸内細菌が生息しており、腸内細菌が免疫のバランスを取ることで恒常性を生み出す要因であると考えられている。腸内細菌に対する免疫反応の異常が潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患と呼ばれる消化管粘膜に炎症を生じる病気の原因ということで注目されている。これらの疾患は、厚生労働省により「特定疾患」に指定されている難病であり、就学・就労を控えた20歳代を中心に発症し、国内の患者数が約16万人を超えたことから、社会的にも大きな問題となりつつあるため、その原因の解明と治療法の確立が望まれている。また腸内細菌はアレルギーのほか糖尿病や肥満、自閉症など様々な疾患との関連が示唆されている。</p> <p>消化管免疫において制御性T細胞 (Treg) は主要な役割を果たしている。特に、消化管のTregは、強力な抗炎症作用を持つTGF-<math>\beta</math>によって誘導される誘導性Treg (iTreg) であることが報告されている。またiTregは腸内細菌の存在によって誘導されるが、特にクロストリジウム属細菌がiTreg細胞を誘導することが近年の研究により明らかとなっている。しかしクロストリジウム属細菌がどのようなメカニズムでiTregを誘導するのかは解明されていない。クロストリジウム属細菌が産生する酪酸のような短鎖脂肪酸がiTregを増加させることは知られているが、短鎖脂肪酸だけではiTregは誘導できずTGF-<math>\beta</math>の存在が不可欠である。そこで、クロストリジウム属細菌がTGF-<math>\beta</math>の発現を誘導することでiTregを増加させているという仮説を立て、プロバイオティクスとして知られる<i>C. butyricum</i>を用いることでiTreg誘導における腸内細菌の役割を検討した。整腸作用のあるクロストリジウム属細菌<i>C. butyricum</i>は腸管においてTGF-<math>\beta</math>依存性にiTregを増加させた。詳細な解析から<i>C. butyricum</i>は腸管樹状細胞上のToll like Receptor 2 (TLR2) からERK-AP1経路を活性化し初期のTGF-<math>\beta</math>の分泌を促すことが分かった。続いてTGF-<math>\beta</math>の自己分泌作用 (オートインダクション) によってTGF-<math>\beta</math>の産生が加速されること、オートインダクションにはSmad3が促進的な働きをするのに対して、Smad2は抑制に働くことが分かった。Smad2欠損樹状細胞はTGF-<math>\beta</math>の発現が向上し、iTregをより強力に誘導して腸炎モデルを抑制した。</p> <p>本研究によって<i>C. butyricum</i>によるTLR2-AP-1及びTGF-<math>\beta</math>-Smadシグナルを介したTGF-<math>\beta</math>の発現機構が明らかとなった。</p>				