

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	吉 松 裕 介
論文審査担当者	主 査	内科学	金 井 隆 典	
	内科学	伊 藤 裕	腫瘍学	佐 藤 俊 朗
	内科学	金 子 祐 子		
学力確認担当者：			審査委員長：伊藤 裕	
			試問日：2023年 1月13日	
( 論 文 審 査 の 要 旨 )				
論文題名：Aryl hydrocarbon receptor signals in epithelial cells govern the recruitment and location of Helios <sup>+</sup> Tregs in the gut (腸管上皮AhRシグナルはHelios陽性制御性T細胞の誘導と局在変化により大腸炎を抑制する)				
<p>本論文では、潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) に有効である生薬の青黛の作用機序解明を検討するのあたり、青黛に多く含まれる芳香族炭化水素受容体 (Aryl hydrocarbon receptor: AhR) に対するリガンドが、大腸上皮細胞のAhRシグナルを介して新規の性質を持った制御性T細胞 (Treg) を管腔側に誘導し、炎症抑制に寄与していることが示された。</p> <p>審査では、青黛 (indigo naturalis: IN) により誘導されたHelios陽性Treg (IN-Treg) の新規性について問われ、大腸で一般的に知られているHelios陽性Tregと異なり、GATA3陰性かつGranzyme A (GZMA)、CD103などの特徴的な遺伝子・タンパク発現がみられていることが新規である、と回答された。続けて、GZMAは一般的には細胞障害性顆粒であるが、IN-Tregが分泌していることは有意義であるのか、どのように組織修復されることが想定されるのかを問われ、細胞障害性顆粒は、ウイルス感染細胞のアポトーシスを誘導することで知られており、同じく細胞障害性顆粒であるGranzyme Bが炎症メディエーターのPAR1を活性化し、血管構築を形成するという報告もあることから、IN-Tregの分泌するGZMAが炎症により破壊された上皮細胞のアポトーシスを誘導して粘膜再生を促すことは想定される、と回答された。また、INの肺動脈性肺高血圧症 (PAH) をはじめとする副作用の克服に繋がるか、と問われ、IN-Tregの増加が大腸に限定した現象という点が、IN-Tregが全身の副作用の一つであるPAHの問題で長期投与できないINにとって解決の糸口になる可能性がある、と回答された。INの成分で何が実際効いているのかと問われ、INの有効成分とされるAhRリガンドのうち、インジゴはマウスの腸炎を改善したが、IN-Tregを有意に誘導する成分は特定できず、IN-Tregの増加がAhRΔIECマウスで完全にはキャンセルされていないことから、AhR以外の成分とINにより変化した腸内細菌・代謝物、の複合的な作用である可能性が想定される、と回答された。最後に、IN-Tregはどこで増えているかと問われ、増殖マーカー (EdU) には有意差がなく、リンパ節からの流入を止める物質 (FTY720) を投与しても部分的なTregの減少しか得られず、大腸内での増殖と他臓器からの流入の両面を考えている、と回答された。</p> <p>以上、IN-Tregの腸炎抑制効果における機能解析という点では課題は残るが、INが新規のTregを管腔側に誘導している現象を様々な技術を集約させて実証している点や、ヒトUCにおいての同細胞の役割についても現在進行中の臨床試験で解析が進められていることから、将来の治療応用という点からも有意義な研究と評価された。</p>				