

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	吉 松 裕 介
<p>主 論 文 題 名</p> <p>Aryl hydrocarbon receptor signals in epithelial cells govern the recruitment and location of Helios⁺ 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>			
<p>(内容の要旨)</p> <p>大腸は水分やミネラルの吸収を行う臓器であるとともに、腸内細菌叢や食物抗原などに対する感染防御の第一線を担っている。一方で、過剰な免疫反応は、炎症性腸疾患や食物アレルギーなどの自己免疫様疾患を引き起こす。その為、正常な大腸には過剰な免疫反応を制御する細胞集団が存在しており、その中心的な役割を担う細胞として制御性T細胞 (regulatory T cells : Treg) が知られている。このTregが欠損あるいは機能不全に至ると炎症性腸疾患などの発症につながる。</p> <p>炎症性腸疾患の一つである潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) は、持続性・反復性の下痢・粘血便・腹痛を主症状とし再燃寛解を繰り返す原因不明の難病で若年層を中心に顕著に増加傾向にある。UCに対する治療法として免疫統御療法は多数開発されているが、既存治療抵抗例も多数存在する。</p> <p>近年、生薬の一つである青黛(indigo naturalis : IN)がUCに対して有用であることが医師主導治験において示された。INは芳香族炭化水素受容体 (Aryl hydrocarbon receptor : AhR) に対するリガンドを多く含有していることが知られているが、腸管免疫における作用機序は不明であった。</p> <p>INはマウス大腸炎を改善し、また大腸においてTreg、特にHelios⁺ Tregが増加していた。INにより誘導されたTreg(IN-Treg)の特徴をsingle cell RNA seq解析にて検討した。IN-Tregは、大腸において腸内細菌により誘導されるRORγt⁺ Tregとは異なる細胞集団を形成し、Heliosの他、CD103、Granzyme Aに対応する遺伝子を多く発現していた。次に増加したIN-Tregの腸管内における局在を検討したところ、IN-Tregは上皮直下の管腔側に多く存在していた。INがIN-Tregを管腔側に多く誘導する機序について各種AhRコンディショナルノックアウトマウスを利用し検討した。その結果、腸管上皮のAhRシグナルがTregの誘導および管腔側の局在保持に重要であることが明らかとなった。腸管上皮細胞内におけるAhRシグナルの下流のシグナルを検討したところ、抗原提示分子であるMHCクラスII分子がAhRシグナルに関与することが明らかとなった。さらに、ヒトの寛解期UC患者の直腸粘膜生検検体において、IN内服患者は既存薬と比較して腸管上皮直下のTregを有意に増加させていた。</p> <p>このように、AhRリガンドが、大腸上皮細胞のAhRシグナルを介してHelios陽性Tregを管腔側に誘導し、炎症抑制に寄与していることを示した。</p>			