

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	炎症性腸疾患の粘膜治癒過程における樹状細胞の TGF-βシグナルの重要性				
研究テーマ (欧文) AZ	Role of TGF-β signaling in dendritic cells during mucosal healing in inflammatory bowel disease				
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓) テヅカ	名) ヒロユキ	研究期間 B	2011 ~ 2012 年
	漢字 CB	手 塚	裕 之	報告年度 YR	2012 年
	ローマ字 CZ	TEZUKA	HIROYUKI	研究機関名	東京医科歯科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生体防御学分野・助教				
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>本研究では、炎症性腸疾患の粘膜治癒過程における樹状細胞(DC)TGF-βシグナルの重要性を明らかにする目的で、まず II 型 TGF-β受容体(TβRII)-flox マウスと CD11c-Cre マウスを交配し、CD11c⁺DC 特異的 TβRII 欠損(TβRII^{DCKO})マウスを作製した。TβRII^{DCKO} マウスは8週齢までは対照(TβRII^{flox/flox}) マウスと同様の体重増加を示すものの、それ以降は体重増加が認められず、15 週齢前後に死亡することが判明した。また同マウスでは、リンパ組織の肥大は認められないものの、胃および肝臓の萎縮や小腸および大腸の短縮が認められた。故に、TβRII^{DCKO} マウスは特異なフェノタイプを示すことから、薬剤誘発性大腸炎モデルを用いた解析は困難であると判断した。</p> <p>次に同マウスの早期死亡の原因を明らかにするために、12 週齢マウスの脾臓、胸腺、リンパ節、心臓、肝臓、腎臓、胃、小腸、および大腸の凍結組織切片を作製し、解析をおこなった。その結果、対照マウスではこれら組織への CD11b⁺炎症性細胞の浸潤は認められなかったが、TβRII^{DCKO} マウスでは、全身性に炎症性細胞の浸潤が認められた。なかでも、胃組織への浸潤は顕著であり、粘膜固有層および粘膜下層への炎症性細胞の浸潤、上皮層直下への CD11c⁺DC の浸潤、同時に粘膜下層に多数のリンパ濾胞の形成が認められた。小腸や大腸においても粘膜下層への炎症性細胞の浸潤、IL-17 生産性 CD4⁺T 細胞の頻度の増加が認められた。また、同マウスでは血清 IgG1 や IgA 生産レベルが著しく増加しており、抗 dsDNA 自己抗体も検出された。さらに、腸内細菌の末梢リンパ組織への移行も観察された。これらの結果から、DC における TGF-βシグナルは自発的な自己免疫疾患様病態の発症を未然に防ぐ上で重要な役割を担っていることが示唆された。</p>					
キーワード FA	炎症性腸疾患	粘膜治癒	樹状細胞	TGF-β	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

To determine the role of TGF- β signaling on dendritic cells in mucosal healing, we first generated conditional knockout mice Cre-mediated dendritic cell (DCs)-specific deletion of type II TGF- β receptor (T β RII^{DCKO}). T β RII^{DCKO} mice die around 15 weeks of age. Although splenomegaly and lymphadenia were not observed, the size of the stomach and liver were smaller and the length of the intestine was shorter in T β RII^{DCKO} mice as compared with control (T β RII^{flox/flox}) mice. Therefore, we concluded that it is difficult to determine the mechanism of mucosal healing using T β RII^{DCKO} mice.

To clarify the cause of death in the young T β RII^{DCKO} mice, we examined several organs including spleen, thymus, lymph nodes, heart, liver, kidney, stomach, and intestines. The recruitment of CD11b⁺ inflammatory cells were detected in all organs tested of T β RII^{DCKO} mice, but not control mice. In particular, upon epithelial damage with hyperplasia, T β RII^{DCKO} mice developed severe stomach inflammation characterized by extensive recruitment of CD11b⁺ inflammatory cells (in the lamina propria and submucosa) and CD11c⁺ inflammatory DCs (beneath the epithelial layer), and increased numbers of tertiary lymphoid follicles (in the submucosa). In the small and large intestines, CD11b⁺ inflammatory cells were detected in the submucosa, and the frequency of Th17 cells was elevated in the intestinal lamina propria of T β RII^{DCKO} mice. The level of IgG1, IgA, as well as dsDNA-specific IgG in serum was significantly enhanced in T β RII^{DCKO} mice. Furthermore, the translocation of commensal bacteria into peripheral lymphoid tissues was induced in T β RII^{DCKO} mice. These results suggest that TGF- β signaling in DCs is critical role in the regulation of spontaneous autoimmune-like disease.