



Title	Gut environment-induced intraepithelial autoreactive CD4+ T cells suppress central nervous system autoimmunity via LAG-3
Author(s)	門脇, 淳
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/61612">https://hdl.handle.net/11094/61612</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

## Synopsis of Thesis

氏名 Name	門脇 淳
論文題名 Title	Gut environment-induced intraepithelial autoreactive CD4 <sup>+</sup> T cells suppress central nervous system autoimmunity via LAG-3 (腸内環境によって誘導される上皮内自己反応性CD4 <sup>+</sup> T細胞はLAG-3を介して中枢神経自己免疫を抑制する)
論文内容の要旨	
<p>[Purpose] Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease that targets the myelin of the central nervous system (CNS). The increasing incidence of MS in Japan let us to question which components of the immune system are altered by environmental factors. Gut mucosa is by far the largest immune organ that interacts with the external environment. Since T cells are pivotal in controlling CNS inflammation, we investigated the existence of myelin reactive T cells that might be induced in the gut and their influence on CNS autoimmune inflammation.</p>	
<p>[Methods] Gut-T cells from MOG (35-55) specific T cell receptor transgenic (2D2) mice were analyzed by flow cytometer. Sorted gut-T cells were adoptively transferred to experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), a mouse model of MS, which were induced by immunization with MOG (35-55), CFA and pertussis toxin. Blocking antibodies were used for functional analyses. Gut microbiota was modulated by oral antibiotic treatment. Diets including altered levels of I3C, an aryl hydrocarbon receptor ligand (AHRL) included in cruciferous vegetables, were fed to mice.</p>	
<p>[Results] Here we show that the gut epithelium of 2D2 mice contains environmental stimuli-induced intraepithelial lymphocytes (IELs) that inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis on transfer. These cells express surface markers phenotypically of 'induced' IELs, have a T<sub>H</sub>17-like profile and infiltrate the CNS. They constitutively express Ctla4 and Tgfb1 and markedly upregulate Lag3 expression in the CNS, thereby inhibiting the inflammation. We also demonstrate the suppressive capability of CD4<sup>+</sup> IELs with alternative antigen specificities, their proliferation in response to gut-derived antigens and contribution of the microbiota and dietary AHRL to their induction.</p>	
<p>[Conclusions] Gut environment can favor the generation of autoreactive CD4<sup>+</sup> T cells that have unique regulatory functions. Dysbiosis or insufficient AHRL due to inappropriate dietary habits may reduce the induction of such regulatory cells, thus promoting the development of MS.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請書表面) 門脇 淳

論文審査担当者	(職)		氏名
	主査	大阪大学教授	望月秀樹
	副査	大阪大学教授	熊谷淳
	副査	大阪大学教授	田中俊

## 論文審査の結果の要旨

多発性硬化症(MS)は、中枢神経ミエリンが炎症性に障害される自己免疫疾患である。MSの特定疾患受給者数は近年日本で急増しており、重要な医学的問題となっている。環境因子として、腸内環境の変化が原因ではないかとの種々の報告があるが、肝心の免疫学的機序は、ほとんど分かっていない。

研究グループは、ミエリン抗原特異的T細胞レセプタートランスジェニックマウス(2D2マウス)を駆使し、MSに伴う脳脊髄炎症を抑えることができるCD4+T細胞が腸の上皮内に存在することを発見した(CD4+IEL)。ミエリン抗原特異的CD4+IELをMS動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の血中に細胞移入すると脳脊髄炎症部位に遊走し、LAG-3の発現が上昇することによって、特有の機序で炎症を抑えることが分かった。また、CD4+IELの誘導には、腸内細菌や、アブラナ科の植物に含まれるアリール炭化水素受容体リガンド(I3C)と呼ばれる物質の働きが重要であることを見出した。

これらの結果より、腸内環境は、MSを抑制することができる特有の制御性CD4+T産生に重要であると考えられた。食生活の変化に伴う腸内環境の異常により、この制御性細胞の誘導が減少してしまうことが、MS発症の原因である可能性が想定された。この研究成果を礎にした、画期的なMS治療が期待される。国際的評価が高い雑誌にも掲載されており、学位の授与に値すると考えられる。