

本研究は、surfactant protein D (SP-D) が腸管免疫において果たす役割を明らかにすることを目的とした。「腸管の核酸認識経路の活性化に SP-D が与える影響」と「腸内細菌叢を介した SP-D の腸炎抑制機構」という 2 つの観点から解析を行い、下記の結果を得ている。

1. 糞便から抽出した核酸はリポフェクション法により細胞質内へ導入することで、腸炎の抑制に重要なサイトカインである *Tslp* や *Il33* の mRNA 発現を誘導することが明らかになり、糞便中には核酸を細胞質内へ輸送する未知の機構が存在することが示唆された。
2. STING のリガンドと SP-D の共刺激を MEF と PEC で行ったところ、両細胞において 5 mg/ml の SP-D は STING のリガンドによる *Ifnb* mRNA の誘導を顕著に増強した。また STING 欠損マウスの PEC では STING のリガンドと SP-D の共刺激を行っても *Ifnb* mRNA の誘導が全く起こらなかったことから、SP-D はこれらのリガンドの細胞質内への取り込みを促進し、STING-IRF3 経路を介した遺伝子誘導を増強することが示唆された。
3. qRT-PCR により、マウスの消化器系組織において *Sftpd* mRNA の高発現が認められた。さらに、SP-D は糞便中にもタンパク質レベルで存在することが示された。
4. SP-D 欠損マウスを用いて DSS 誘導性大腸炎モデルで検討したところ、SP-D 欠損マウスは野生型マウスと比較して有意に腸炎が悪化した。しかし、DSS 投与開始から 8 日目の大腸における IRF3 依存性の遺伝子群 (*Ifnb*, *Tslp*, *Il33*) の発現レベルに関しては、両マウスの間に有意な差は見られず、SP-D が有する STING-IRF3 経路の増強以外の機能が腸炎の抑制に関与している可能性が示唆された。
5. 野生型マウスと SP-D 欠損マウスの腸内細菌叢を比較したところ、両マウスは異なる腸内細菌叢を有することが明らかになった。特に SP-D 欠損マウスでは制御性 T 細胞誘導性の *Clostridium* 属細菌 (cluster 4, cluster 14a) の減少が認められ、この結果に一致して、SP-D 欠損マウスの大腸粘膜固有層では制御性 T 細胞の割合が減少していた。さらに、SP-D 欠損マウスの大腸上皮細胞における *Reg3b* の発現や大腸粘膜固有層細胞における *Il22* の発現も、野生型マウスと比較して 6 割程度まで減弱していることが明らかになった。

以上、本論文は SP-D が腸内細菌叢を介して制御性 T 細胞の誘導や腸炎の抑制に関与する分子の発現を制御し、大腸の恒常性維持に重要な役割を果たしていることを初めて明らかにした。腸内細菌叢は全身の免疫応答と深く関与していることから、本研究は今後 SP-D と全身性の様々な疾患に関する研究に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値する。