

**【目的】**潰瘍性大腸炎やクローン病に代表される炎症性腸疾患は、腸内細菌に対する過剰応答によって引き起こされる自己免疫疾患であることが示唆されているが、原因不明の難病で新規治療法の開発が求められている。生涯にわたって炎症の再燃と寛解を繰り返し、高い確率で多発性大腸がんを発症する。我々は、T細胞特異的に *Rap1* を欠損した conditional knockout マウス (*Rap1* KO マウス) を作製したところ、生後数週間で大腸炎及び高度異型腫瘍を自然発症し、速やかに大腸がんへ進展することがわかった。本研究課題ではこの大腸炎自然発症モデルマウスを用いて、 $\gamma\delta$  T細胞の大腸炎発症における役割について解析を行った。

**【方法】***Rap1* KO マウスと *TCR $\gamma$*  KO マウスを掛け合わせ、全身で  $\gamma\delta$  T細胞を欠損させた double knockout マウス (DKO マウス) を作製し、体重の増減、炎症スコアを比較した。また、フローサイトメトリーを用いて、*Rap1* 欠損マウスで増加していた  $\gamma\delta$  T細胞のサブセット解析を行った。

**【結果】***Rap1* KO マウスでは、大腸炎発症時に腸管膜リンパ節や大腸の粘膜固有層で  $\gamma\delta$  T細胞が著しく増加していた。DKO マウスでは大腸炎の発症時期が遅れたことから、 $\gamma\delta$  T細胞は大腸炎の発症初期の悪化に関与している可能性が示唆された。また、増加した  $\gamma\delta$  T細胞のサブセット解析を行ったところ、mLN では V $\gamma$ 4 が増加し、LI-LP では V $\gamma$ 6 が減少しており、それぞれのサブセット中の IL-17A 産生細胞の割合は増加していることが明らかとなった。

12 週齢以下ならびに 12 週齢以上の *TCR $\gamma$*  KO マウス、*Rap1* KO マウス、DKO マウスの大腸組織の HE 染色像

