

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 永 淵 真 也

アレルギーは近年その患者数が急速に増大し、大きな社会問題となっている。このアレルギーは、免疫反応のバランスが崩れた場合に発症することが知られている。特に免疫反応に関与するヘルパーT細胞のタイプ (Th1 と Th2) のバランスが Th2 に傾いたときに発症する。

一方、ヌクレオチドや核酸には免疫調節作用があるが、これはヘルパーT細胞の活性の促進によって誘導される。しかし、ヌクレオチドが Th1-Th2 バランスに与える影響は明らかではない。本論文では、ヌクレオチドがアレルギーを抑制する可能性を調べるため、ヌクレオチドが Th1 と Th2 のバランスに与える影響を検討した。さらに腸管の IgA がアレルギーの抑制に重要であることから、ヌクレオチドが腸管の免疫系に与える影響を検討した。

Th1 はインターフェロン- γ (IFN- γ) を産生し、B細胞の IgG2a の産生を誘導する。一方 Th2 は IL-4 を産生し、B細胞の IgE の産生を誘導する。これらのサイトカインが相互に作用して、Th1 と Th2 のバランスが均衡する。第1章および第2章においては、ヌクレオチドの経口摂取が生体の Th1-Th2 バランスに与える影響を調べ、さらにその機構を解析した。

成長期の BALB/c マウスあるいは OVA 特異的な T細胞レセプター遺伝子を導入したトランスジェニック (OVA-TCR Tg) マウスに、母乳とほぼ同じ組成のヌクレオチドを添加した飼料 (NT(+)) 食または無添加の飼料 (NT(-)) 食を自由摂取させ、血清抗体濃度、脾臓細胞のサイトカイン産生能を酵素免疫測定法 (ELISA) で測定した。その結果、NT(+)) 食群は、NT(-)) 食群より血清中の総 IgE 濃度や抗原特異的な IgE 抗体価が有意に低下する一方、総 IgG2a 濃度や抗原特異的な IgG2a 抗体価が高くなった。また、NT(+)) 食群の方が IFN- γ 産生が有意に上昇し、IL-4 産生が低下した。この結果、ヌクレオチドの経口投与は Th1-Th2 バランスを Th1 優位にすることが明らかとなった。マクロファージなどの産生する IL-12 は、Th1 の分化を誘導する。OVA-TR Tg マウスの脾臓細胞や腹腔マクロファージの IL-12 産生を調べた結果、NT(+)) 食群の方が有意に高くなった。従って、ヌクレオチドの摂取は IL-12 産生の上昇を通して、Th1-Th2 バランスを Th1 優位にすることが示された。

第3章ではヌクレオチドが腸管の IgA 産生に与える影響を検討し、その機構を解析した。成長期の OVA-TCR Tg マウスにヌクレオチドを自由摂取させると、腸管の OVA 特異的な IgA 産生が上昇した。腸管には腸管上皮細胞の間隙にリンパ球が存在し、これを腸管上皮間リンパ球 (IEL) と呼んでいる。成長期の OVA-TCR Tg マウスまたは BALB/c マウスにヌクレオチドを摂取させると、IEL 中の TCR γ δ 陽性 T細胞の比率が有意に上昇した。このとき、上皮細胞の IL-7 産生および TGF- β 産生は NT(+)) 食群の方が有意に上昇した。腸管上皮細胞が産生する TGF- β および IEL 中の TCR γ δ 陽性 T細胞は

IgAの産生を促進することが報告されている。また、腸管上皮細胞が産生するIL-7はIELのTCR $\gamma\delta$ 陽性T細胞の発達を促進することが知られている。以上のことから、ヌクレオチドは小腸上皮細胞のIL-7産生を促進することにより、IELのTCR $\gamma\delta$ 陽性T細胞の割合を高くすると考えられた。従って、ヌクレオチドの経口投与は、IELのTCR $\gamma\delta$ 陽性T細胞の割合および小腸上皮細胞のTGF- β 産生の上昇を通して、IgA産生を促進すると考えられた。

一般に、病原微生物が感染すると、生体の免疫系は自然免疫（上皮細胞とマクロファージが関与）、早期誘導反応（IELが関与）、獲得免疫（抗原特異的なT細胞とB細胞が関与）の順に働く。本研究では、ヌクレオチドの投与が自然免疫を担うマクロファージのIL-12産生を高めることで、獲得免疫のヘルパーT細胞のバランスをTh1優位にすることを示した。またヌクレオチドの投与が、自然免疫を担う上皮細胞のサイトカイン産生を高めることで、IELのTCR $\gamma\delta$ 陽性T細胞の割合を変え、腸管のIgA産生を促進する可能性が考えられた。以上、成長期におけるヌクレオチドの摂取はアレルギーの抑制に働く可能性が示唆され、アレルギー予防治療への貢献が期待される。したがって本論文で得られた知見は学術上、応用上重要である。よって審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。