

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 佐藤あゆ子

我々の身体は広大な粘膜表面を介して常に多様でおびただしい異物をその表面から体内に取り込んでいる。中でも腸管粘膜には他の組織とは異なり、口から食物を摂取する際に、生命維持に必要な栄養分は取り込み、生体にとって不都合な病原微生物などは排除する必要があるため、他の免疫系とは異なる巧妙で独特な免疫機構が備わっている。

腸管粘膜の免疫機構の中で重要な役割を果たしているのが免疫グロブリン A (IgA) であり、腸管粘膜に侵入する細菌に対する感染阻止に働く。小腸に存在するリンパ組織であるパイエル板には IgA 産生に必要な免疫担当細胞が含まれており、腸管における IgA 産生の誘導組織であると考えられてきた。しかしながら、どのような機構で IgA 産生応答が誘導されるのかについてその機構は不明であった。

そこで本論文では、IgA 産生応答など腸管特異的免疫応答におけるパイエル板の機能を解明するため、抗原特異的免疫応答の誘導開始において抗原提示を行う細胞である樹状細胞に焦点を当て、その免疫応答特性を解析し、代表的な末梢リンパ組織である脾臓と比較した。

組織の免疫細胞における樹状細胞の頻度は 1%前後と非常に低いため、最近まで組織特有の樹状細胞は分離することが困難であることから詳細な機能の解析は進んでいなかった。

そこで第一章において、従来用いられてきた分離方法を再検討した結果、MACS 分離カラムおよびセルソーターを用いて分離することにより、パイエル板と脾臓から樹状細胞およびその細胞群である CD11b⁺ 樹状細胞と CD8α⁺ 樹状細胞を 97-100%の高純度で分離することに成功した。続いて、パイエル板樹状細胞の細胞表面分子の発現についてフローサイトメトリーを用いて解析し、脾臓樹状細胞と比較して MHC class II, CD86, CD40 分子の発現が高いこと、また、樹状細胞の成熟マーカーである DEC-205 を高発現している細胞の割合が高く、成熟の度合いが高いことを明らかにした。

そして第二章では CD4⁺ T 細胞に対する増殖応答を解析した。その結果、パイエル板樹状細胞の場合は、脾臓樹状細胞より強い T 細胞増殖応答を示し、第一章で示されたようにパイエル板樹状細胞は MHC class II の発現が高く抗原提示能が高いためにこのような結果になったと考えられた。続いて未感作 CD4⁺ T 細胞によるサイトカイン産生誘導能について解析した結果、パイエル板樹状細胞を抗原提示細胞とした場合に誘導されるサイトカイン産生応答は脾臓樹状細胞とは異なっていた。特にパイエル板 CD11b⁺ 樹状細胞は IFN-γ を産生し、

IL-4 の産生は低い Th1 型応答を誘導するのに対し、CD8 α ⁺ 樹状細胞は IFN- γ 産生の誘導は低く、IL-4 を産生する Th2 型応答が誘導することが示され、細胞群間の明確な機能の違いが明らかとなった。これらより、CD11b⁺ 樹状細胞は細胞内寄生性微生物の感染防御に関与し、CD8 α ⁺ 樹状細胞は抗体産生応答の誘導に関与していることが示唆された。

一方、第三章において、パイエル板樹状細胞の IgA 産生誘導能について検討した。その結果、パイエル板樹状細胞は脾臓樹状細胞より IgA 産生細胞への分化成熟を誘導するサイトカインである IL-6 を多量に産生することが明らかにされた。そして実際に、パイエル板樹状細胞を抗原提示細胞とした場合、脾臓樹状細胞の場合と比較して、IgA 産生が強く誘導され、抗 IL-6 抗体によりそれが抑制されることが示された。IgA の産生誘導においてパイエル板樹状細胞が IL-6 を産生することにより重要な役割を担っていることが、高純度に精製された樹状細胞を用いた実験系では本論文で初めて明らかにされた。

続いてパイエル板から CD11b⁺ 樹状細胞および CD8 α ⁺ 樹状細胞を分離して解析した結果、パイエル板 CD11b⁺ 樹状細胞が CD8 α ⁺ 樹状細胞と比較して IL-6 を高産生していることが示され、CD11b⁺ 樹状細胞が IgA 産生応答に重要であることが示された。

以上より、パイエル板樹状細胞は脾臓樹状細胞と比較して高い T 細胞活性化能を有し、異なるサイトカイン産生応答を誘導することから、パイエル板で誘導される免疫応答の特異性をもたらす大きな要因であることが示された。また、パイエル板樹状細胞が、IL-6 を介して IgA 産生応答において重要な役割を有していることが示され、本論文は、腸管において最も重要な病原微生物防御機構である IgA 産生応答誘導機構を解明するために重要な知見であるだけでなく、IgA 誘導経口ワクチンの開発など応用技術の開発にも貢献するものと考えられる。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。