

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 志田 寛

食品抗原に対して誘導される IgE は食品アレルギーの発症と深く関わっていることから、食品抗原に対する IgE 応答誘導の機序を解明し、その制御法を開発することは非常に重要な研究課題である。一般に、IgE 応答の誘導には、Th2 細胞およびその産生する IL-4 などのサイトカインが重要であることが明らかにされているが、経口的に摂取された食品抗原に対する IgE 応答誘導機構の詳細については不明な点が多い。この理由の一つに、抗原の経口摂取で IgE 応答を誘導できる適当な動物モデル系がないことが挙げられる。申請者は、食品アレルギー特異的 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マウスを用いることで、食品抗原に対する IgE 応答を解析できる新しい動物モデル系を確立し、食品抗原に対する IgE 応答誘導への Th2 細胞の関与について明らかにした。続いて、乳酸菌を用いることで Th1/Th2 バランスを制御して、IgE 応答を抑制的に制御できることを見出した。本論文は、食品抗原に対する IgE 応答に関わる動物モデル系の確立、IgE 応答誘導機構の解明、さらには乳酸菌による IgE 応答の抑制的制御法の確立に関する研究をまとめたもので4章からなっている。

食品抗原に対する免疫応答と IgE 産生に関する研究の状況と課題を概観した序論に続く第一章では、食品抗原の経口摂取で IgE 応答を誘導可能な新規マウスモデル系について述べられている。ここでは、代表的な食品アレルギーである卵白アルブミンに特異的な 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マウスが用いられている。このマウスにおいては、卵白アルブミン含有飼料を自由摂取させるだけで、血清中に IgE 応答が誘導された。そして、卵白アルブミン含有飼料の摂取によって、脾臓中に IL-4 を高産生し、IgE 産生ヘルパー活性を持つ Th2 様細胞が誘導され、この細胞が IgE 応答誘導に関与することが示された。

第二章では、マウス脾臓細胞を用いた IgE 産生培養系について述べられている。2 種類の IgE 産生培養系が構築され、IgE 産生応答とサイトカイン産生応答との関連が検討された。IgE 産生系の一つは食品抗原未感作脾臓細胞を用いるもので、もう一方は食品抗原感作脾臓細胞を用いるものである。これら二種類の培養系においては、それぞれある条件の刺激によって効果的に IgE が産生されるが、この時、両培養系に共通して IL-4 などの Th2 型サイトカインの産生が亢進していることが明らかにされた。

第一章および第二章において、食品抗原に対する *in vivo* および *in vitro* の IgE 産生応答はともに Th2 細胞応答の亢進を特徴とすることが明かとなったことから、第三章および第四章においては、Th1 細胞応答を活性化することで Th2 側に偏った Th1/Th2 バランスを改善して、IgE 産生を抑制する方法について検討されている。第三章では、*in vitro* の IgE 産生培養系における乳酸桿菌の IgE 産生抑制効果について述べられている。食品抗原

感作 IgE 産生培養系を用いて、ある種の乳酸桿菌 (*L. casei* シロタ株) が、マクロファージからの IL-12 産生誘導を介して Th1/Th2 サイトカイン産生バランスを制御して、IgE 産生を抑制することが見い出された。

第四章では、*in vivo* の IgE 応答モデル系における乳酸桿菌の IgE 産生抑制効果について述べられている。卵白アルブミン特異的 T 細胞レセプタートランスジェニックマウス IgE 応答モデル系において、乳酸桿菌の腹腔内投与は、血清 IL-12 レベルを上昇させ、脾臓細胞のサイトカイン産生バランスを制御して、血中 IgE 応答や全身性アレルギー症状を抑制できることが示された。

以上、本論文は、食品抗原に対する IgE 産生応答の誘導に関して、新規動物モデル系を確立し、Th2 細胞応答の重要性を明らかにし、さらに、乳酸菌を用いることで IgE 応答を抑制的に制御する方法を確立したものであり、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値があるものと認めた。