

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 好田 正

経口的に摂取した抗原に対しては、腸管に存在する免疫系細胞により、全身性の免疫系を刺激した場合とは異なった特徴的な免疫応答が誘導される。元来、免疫系は自己と非自己を識別し、非自己を排除するシステムであると考えられるが、腸管に存在する免疫系は自己・非自己のみでなく、無害と有害までも識別するための極めて高度な機構を備えている。経口抗原に対する免疫応答は投与された抗原に特異的に誘導されることから、抗原特異的な T 細胞が重要な役割を担っていると考えられる。抗原特異的な T 細胞の活性化には抗原提示細胞による抗原提示が必須であることから、経口抗原に対する免疫応答の誘導において抗原提示が重要であることが示唆されるが、経口抗原の抗原提示に関しては未だ不明な点が多く残されている。本論文は、経口抗原の抗原提示に関わる抗原提示細胞の機能を分子レベルで解析し、経口抗原に対する免疫応答の制御における抗原提示細胞の役割の解明を試みたものである。

緒言において本研究の背景と意義について概説した後、第 1 章では経口抗原に対する免疫応答と免疫寛容の誘導における抗原量の影響を明らかにすることを目的とし、牛乳タンパク質である α_{S1} -カゼインを投与量を変えてマウスに経口投与し、誘導される経口免疫寛容および免疫応答の活性化を検討した。その結果、少量の抗原の経口投与により Th1 細胞の活性化が誘導されることを示した。一方で、多量の抗原の投与によっては Th1 細胞の誘導は認められなかった。また、少量の抗原を投与したマウスを含む全てのマウスにおいて経口免疫寛容が誘導されていた。これらの結果より、少量の抗原の経口投与は T 細胞の活性化と同時にもしくは活性化に引き続いて免疫寛容を誘導するのに対し、多量の抗原の経口投与は免疫系の活性化を伴わずに免疫寛容を誘導することを示した。これらの結果より、経口抗原の投与量を調節することにより、誘導される免疫応答と免疫寛容のバランスを制御できることが示された。

第 2 章では経口抗原の抗原提示に関わる抗原提示細胞を同定し、抗原提示機能を解析した。はじめに、蛍光物質で標識したタンパク質をマウスに経口投与し、種々の免疫器官における抗原の取り込みを評価した。その結果、腸管免疫器官であるパイエル板において少量の抗原の投与においても強い取り込みが認められた。次に、経口抗原の取り込みが最も顕著であったパイエル板と全身免疫器官である脾臓の抗原提示細胞を用いて抗原提示機能を比較した。パイエル板および脾臓細胞によって T 細胞レセプタートランスジェニックマウスの脾臓より調製した抗原未感作 T 細胞に *in vitro* で抗原提示を行った。その結果、パイエル板および脾臓のいずれの細胞によっても T 細胞の不応答化は誘導されなかったが、サイトカイン産生の面ではそれぞれ異なった T 細胞の分化を誘導した。

第 2 章の結果よりパイエル板の抗原提示細胞の機能は脾臓とは異なっており、経口抗原

に対する特徴的な免疫応答の誘導に関与すると考えられた。そこで第 3 章では経口抗原の量の変化による腸管免疫応答の制御におけるパイエル板の抗原提示細胞の関与を検討した。その結果、パイエル板および脾臓細胞は抗原濃度の変化に伴い Th1 および Th2 のいずれの細胞への分化も誘導したものの、抗原濃度依存性は異なっており、パイエル板細胞は脾臓細胞と比較して広い濃度範囲で Th1 細胞への分化を誘導することを明らかにした。また、抗原提示細胞の産生する IL-12 はパイエル板および脾臓細胞のいずれにおいても Th1 細胞への分化の誘導には必須であったが、Th2 細胞の誘導における抗原濃度依存性にはほとんど影響を与えなかった。さらに、抗原提示細胞上に発現する補助刺激分子である CD86 は抗原濃度に依存した Th1 細胞の分化誘導に重要な役割を持つことが示された。一方で、CD86 は Th2 細胞の分化に対しては抗原濃度依存性に影響を与えることなく、全体的に分化を促進した。これらの結果より、パイエル板細胞は特有の抗原提示機能により抗原濃度の変化に従って特徴的な T 細胞分化を誘導することが示され、経口抗原に対する免疫応答の誘導において重要な役割を果たしていることが示された。

以上、本論文では、経口抗原により誘導される免疫応答と免疫寛容は経口投与する抗原量を変化させることによって制御できることを示し、さらに、抗原量依存的な腸管免疫応答の誘導にパイエル板の抗原提示細胞の特有な機能が重要な役割を果たしていることが示された。これらは、食品アレルギーの予防のみでなく、粘膜ワクチンの開発や経口免疫寛容の誘導を利用した自己免疫疾患の治療においても有用な知見であり、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値のあるものと認めた。