## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 倉岡 雅征

腸管は、病原細菌やウイルスなど有害な抗原を選択的に排除する。防御の主体をなすのが IgA 抗体であり、IgA 抗体はパイエル板で誘導される。IgA 抗体は TGF- $\beta$  やインターロイキン-5 (IL-5)、IL-6 などのサイトカインにより制御されていることが知られているが、なぜパイエル板で IgA 抗体が優先的に誘導されるのか不明であった。本論文ではパイエル板における IL-5 産生に着目し、IL-5 産生細胞を同定して表現型の解析を行い、腸管 IgA 産生における役割について解析している。

第二章では、パイエル板 CD3·IL-2R+ 細胞がどのような細胞群に属するかについて細胞表面分子の発現や形態学的な特徴について検討した。その結果、CD3·IL-2R+ 細胞は IL-5 産生細胞として知られている T 細胞、マスト細胞、ナチュラルキラー細胞、好酸球のいずれの細胞群にも属さないことが示されている。また、代表的な免疫系細胞のマーカー分子の発現は認められなかった。すなわち、パイエル板 CD3·IL-2R+ 細胞は新規 IL-5 産生細胞であり、代表的な免疫系細胞とは異なる独特な表現型を有する細胞であることが示されている。また、組織染色の結果から CD3·IL-2R+ 細胞はパイエル板内で IgA+B 細胞が誘導される部位である胚中心に存在することが示され、CD3·IL-2R+ 細胞がパイエル板での IgA 産生に関与している可能性が示されている。

第三章では、パイエル板 CD3·IL-2R+ 細胞の腸管 IgA 産生における役割について検討した。コレラトキシン (CT) は粘膜アジュバントとして知られ、抗原を CT と共に投与することで腸管に強い IgA 産生応答を誘導できる。これを利用して CT と共に卵白アルブミン (OVA) を経口投与 (免疫群) して腸管に OVA 特異的 IgA を誘導し、CD3·IL-2R+ 細胞の IL-5 産生を対照群と比較した。パイエル板細胞の細胞内 IL-5 を染色した結果、免疫群では 対照群に比し IL-5 陽性 CD3·IL-2R+ 細胞の割合、細胞あたりの IL-5 産生量が約 2 倍に増加することが示され、腸管 IgA 産生を誘導する経口免疫に対してパイエル板 CD3·IL-2R+ 細胞が活性化されることが示されている。また、細胞移入系を用いた解析から CD3·IL-2R+ 細胞をマウスに腹腔より移入した場合、パイエル板細胞中の B220+IgA+ 細胞の割合が有意に

増加することから、CD3·IL-2R+ 細胞はパイエル板で IgA+B 細胞を誘導することが示されている。また、パイエル板 B 細胞と CD3·IL-2R+ 細胞をリポ多糖刺激下で共培養した場合に、B 細胞単独の場合と比較して培養上清中の IgA 濃度が有意に亢進した。この IgA 増強効果は抗 IL-5 抗体の添加により抑制されたので、パイエル板 CD3·IL-2R+ 細胞は IL-5 を産生して B 細胞の IgA 産生を亢進することが示されている。最後に、総合討論ではパイエル板 CD3·IL-2R+ 細胞の IL-5 供給源としての可能性、CD3·IL-2R+ 細胞を介したパイエル板での新たな IgA 抗体誘導機構について考察している。

以上をまとめると、本論文ではパイエル板 CD3·IL-2R+ 細胞が IL-2 刺激に対して IL-5 を産生すること、パイエル板での主要な IL-5 供給源であること、既知の IL-5 産生細胞とは 異なる表現型を示すことを明らかにした。また、CD3·IL-2R+ 細胞が IgA+ B 細胞が誘導されるパイエル板胚中心に存在すること、パイエル板において B220+IgA+ 細胞を誘導すること、パイエル板 B 細胞の IgA 産生を IL-5 依存的に亢進することを示した。本論文により、パイエル板 CD3·IL-2R+ 細胞を介した新たな IL-5 産生誘導機構および新たな腸管 IgA 産生 誘導機構が提示され、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あるものと認めた。