

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 梅田 幸子

腸管パイエル板 (PP) には、免疫細胞が局在し IgA 抗体産生が効率よく誘導されている。しかしこれまで IgA 産生を促進する細胞群については未だ不明な点が多かった。本論文ではインターロイキン 5 (IL-5) を高産生し、IgA 産生を促進する CD3⁺IL-2R⁺細胞の作用機序について解析を行った。

第一章では PP CD3⁺IL-2R⁺細胞が腸内の微生物によって活性化される可能性を考え、本細胞における Toll-like receptors (TLR) の発現を解析した。その結果、PP CD3⁺IL-2R⁺細胞は TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9 を発現し、TLR のリガンドである LTA、LPS、R848、CpG DNA 刺激により IL-5 mRNA 発現を上昇させた。特にウイルス成分を認識する TLR3、TLR7、TLR8 の発現が高く、TLR3 リガンドである 2 本鎖 RNA (poly I:C) 刺激により IL-5 mRNA 発現が強く誘導された。2 本鎖 RNA はウイルスに特有の構造である。そこでインフルエンザウイルスを本細胞に感染させたところ IL-5 mRNA 発現が急上昇したことから、本細胞はウイルス感染を認識する可能性が示された。

第二章では PP CD3⁺IL-2R⁺細胞の IgA 産生促進機能について、本細胞が最も強く応答した poly I:C を用いて解析をすすめた。その結果、PP CD3⁺IL-2R⁺細胞は poly I:C 刺激を受けると IL-5 依存的に B 細胞の IgA 産生を促進することが明らかになった。次に、poly I:C 刺激した PP CD3⁺IL-2R⁺細胞をマウス腹腔に移入したところ、レシピエントマウスの糞中 IgA 量、PP および粘膜固有層 (LP) 中の IgA⁺細胞の割合がコントロール群に比較して有意に上昇した。この機能は脾臓 CD3⁺IL-2R⁺細胞は見られなかった。以上の結果から poly I:C 刺激した PP CD3⁺IL-2R⁺細胞は IgA 産生を促進することが *in vitro*、*in vivo* の両系で示された。

第三章では、poly I:C 刺激した PP CD3⁺IL-2R⁺細胞がレシピエントマウスの腸管特異的に IgA 産生を誘導したことから、poly I:C 刺激後に本細胞が獲得する移動能について解析した。poly I:C 刺激後にリンパ球の移動に重要な役割を果たすケモカインレセプターの発現を解析したところ、本細胞は LP への移動に重要な CCR9 を高発現した。そこで、CD45.2 発現マウスの PP CD3⁺IL-2R⁺細胞を、CD45.1 発現マウスに移入し、移入細胞の移動先を解析した。その結果、poly I:C 刺激した PP CD3⁺IL-2R⁺細胞は LP で、無刺激の細胞は PP で多く検出された。以上の結果から PP CD3⁺IL-2R⁺細胞はウイルス成分 (poly I:C) を認識して CCR9 を発現し、LP へと移動することが示された。

第四章では PP CD3⁺IL-2R⁺細胞が TLR1、TLR2、TLR4、TLR6、TLR9 を発現することから本細胞が腸内共生細菌の刺激を受け、IgA 産生を促進する可能性を検討した。これまで腸内が無菌のマウス (GF マウス) における腸管 IgA 量の低下が報告されている。そこでこの低下が、細菌刺激を受けない PP CD3⁺IL-2R⁺細胞の低応答化によると推測し、解析を進めた。その結果、GF マウスの PP CD3⁺IL-2R⁺細胞は IL-5 mRNA 発現が低く、さらに B 細胞と共培養した結果、IgA 産生促進効果が SPF マウスに比べて低下していた。

腸内細菌成分は TLR に認識された後、細胞内アダプター分子である MyD88 を介して伝達される。そこで、次に PP CD3⁺IL-2R⁺細胞の IgA 産生促進機能における MyD88 シグナルの寄与を解析した。まず、MyD88 欠損マウスの PP CD3⁺IL-2R⁺細胞を解析したところ、野生型マウスに比べて IL-5 mRNA 発現が低下しており、さらに B 細胞との共培養の結果、IgA 産生促進機能の低下が示された。以上の結果から、PP CD3⁺IL-2R⁺細胞は腸内細菌刺激にも応じて B 細胞の IgA 産生を促進し、この機能には MyD88 シグナルが重要であることが示された。

本論文では、腸管 CD3⁺IL-2R⁺細胞の IgA 誘導機能に TLR 刺激と MyD88 シグナルが重要であることを示した。腸管 CD3⁺IL-2R⁺細胞は、腸内細菌に刺激され IgA 産生を促進すると共に、ウイルス侵入時にはさらに強く応答し、LP へ移動して IgA 産生を促進しウイルス感染から生体を防御すると考えられた。本論文は、PP CD3⁺IL-2R⁺細胞が関与する新規腸管 IgA 産生経路を提示したもので、学術的にも応用的にも貢献することが多い。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。