

論文審査の結果の要旨

氏名 合田 昌史

本論文において、論文提出者は粘膜組織における第一線のバリア分子である分泌型 IgA の産生過程におけるスフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) の重要性を明らかにした。S1P は近年、リンパ球のリンパ組織からの移出を制御する脂質メディエーターとして注目されている分子である。論文提出者は、腸管 IgA の主要産生細胞である腹腔 B 細胞とパイエル板 B 細胞の S1P を介した遊走制御を解明することで、リンパ節ではない腹腔や輸入リンパ管を持たないリンパ組織であるパイエル板といった特殊な免疫組織を介しての B 細胞遊走制御における S1P の重要性を明らかにした。以下にその要旨を示す。

1. 腹腔 B 細胞は 5 種類の S1P 受容体のうち、1 型の受容体が高レベルで発現していることを明らかにした。また S1P 受容体の発現と関連し、腹腔 B 細胞は S1P に対して、*in vitro* での遊走活性を示した。*In vivo* における腹腔 B 細胞の S1P 依存的遊走制御を解明するため、S1P シグナルを遮断する免疫調節剤である FTY720 をマウスに投与し、腹腔 B 細胞の挙動を観察したところ、S1P シグナルを遮断されたマウスにおいては、腹腔 B 細胞の消失が認められた。蛍光標識した B 細胞を用いた体内動態の解析から、FTY720 は腹腔 B 細胞の腹腔からの移出を促進し、腹腔の所属リンパ節である傍胸腺リンパ組織への集積を引き起こした。さらに、血液中の B 細胞を骨髄へ集積させることで、血液中から腹腔への移入を抑制していることが明らかとなった。つまり S1P は、腹腔 B 細胞の移入・移出両段階において作用している。
2. NFκB inducing kinase (NIK) 変異マウスである *aly* マウスは FTY720 に対する感受性が低下していたことから、S1P 依存的腹腔 B 細胞の遊走に NIK が関与していることが示唆された。*aly* マウス由来腹腔 B 細胞は、S1P 受容体を正常レベルで発現し、*in vitro* 及び *in vivo* において正常な S1P 依存的遊走反応を示すことから、腹腔内において B 細胞以外の NIK を介したシグナルが腹腔 B 細胞の S1P 依存的遊走に関与していることが考えられた。その細胞として B 細胞の遊走において足場として機能するストローマ細胞に着目し、その関与を検討したところ、*aly* マウスに野生型のストローマ細胞を移入することで、FTY720 に対する反応性が回復した。これらの結果から、S1P 依存的腹腔 B 細胞の遊走制御においてストローマ細胞に発現する NIK を介したシグナルが重要であることが示された。
3. 腹腔 B 細胞由来腸管 IgA の産生における S1P の関与を、腹腔 B 細胞を SCID マウスに再構築するモデルを用い検討したところ、腹腔 B 細胞の再構築により観察される腸管固有層中の IgA 産生細胞が FTY720 の処理により減少していた。この結果と関連し、糞便中 IgA の産生減少が観察された。これらの結果から、S1P 依存的腹腔 B 細胞の遊走制御は、腸管への遊走、ならびに腸管 IgA の産生において重要な役割を担っていることが示された。

4. パイエル板において B 細胞は分化段階に応じて 1 型 S1P 受容体の発現レベルを変化させることで、パイエル板での滞留と移出を制御していることが明らかとなった。すなわち、IgM 陽性細胞が IgA 陽性細胞へとクラススイッチするのに伴い、S1P 受容体の発現は低下し、形質芽細胞へと分化することで回復した。この結果と相関し、FTY720 を投与したマウスでは、IgA 陽性形質芽細胞がパイエル板のリンパ管周辺に集積し、一方でその遊走先である腸管固有層では減少した。これら S1P 依存的パイエル板 B 細胞遊走と経口免疫抗原に対する免疫応答との関係を明らかにするために、OVA を抗原とした経口免疫によるパイエル板を介した腸管 IgA 応答を検討した。その結果、FTY720 の処理により S1P を介したシグナルを遮断したマウスにおいては、OVA 特異的 IgA 産生細胞のパイエル板での集積とその移出・遊走先である腸管固有層での減少が観察された。またこれらのマウスでは糞便中 OVA 特異的 IgA が減少していたことから、抗原特異的腸管 IgA の誘導には、IgA 陽性形質芽細胞の S1P 依存的なパイエル板からの移出が必須であることが判明した。

以上、本論文は腸管 IgA の主要供給細胞である腹腔及びパイエル板 B 細胞に焦点を当て、腸管への移出・遊走における S1P シグナルの役割を解明した。本研究は数名の研究者と共同で行ったものであるが、論文提出者が主体となって実験計画立案・推進および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。したがって、博士(生命科学)の学位を授与できると認める。