

審査の結果の要旨

氏名 阿 部 淳

本研究は、生体防御の重要な拠点であるリンパ節における液性免疫応答、とくに抗体産生応答の誘導について、その支持基盤の確立にリンパ節髄質領域の再構築が重要な役割を果たすという仮説のもと、髄質領域の再構築という現象ならびにその誘導機序とともに、抗体産生応答における再構築の機能的意義の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. アジュバント投与、ウイルス・細菌感染などにより誘導される様々な炎症免疫応答に伴って、リンパ節髄質領域の再構築が誘導されることを明らかにした。さらに、髄質領域の再構築がリンパ洞領域の減少とともに実質領域の拡大を伴うものであることを見出し、リンパ管内皮細胞のマーカ分子として知られる **Lymphatic vessel endothelial receptor (Lyve)-1** の髄質領域における陽性率をもとにした再構築の定量的評価法を提唱した。当該方法を用いることにより、再構築の経時的変化と所属リンパ節における抗原特異的形質細胞の数や髄質領域への局在時期の相関性が示された。
2. 髄質領域の再構築に伴い、**B** 細胞をはじめ **T** 細胞、樹状細胞など多様な免疫細胞群が髄質領域に局在化するようになることを見出した。また、このような免疫細胞群の局在変化に呼応して、ケモカインや接着因子の発現にも一部変化が認められることを示した。
3. **T** 細胞を欠失したヌードマウスでは髄質領域の再構築が阻害されないのに対し、全リンパ球を欠失した **Rag2** 欠損マウスや **B** 細胞を欠失した **Rag2** 欠損卵白アルブミン特異的 **T** 細胞受容体トランスジェニックマウスでは阻害されたことから、髄質領域の再構築には **B** 細胞の存在が必須であることを明らかにした。一方、**CD4** 陽性ヘルパー**T** 細胞の抗体による除去により抗原特異的液性免疫応答を阻害したマウスにおいても、髄質領域の再構築は正常に認められたことから、髄質領域の再構築が **B** 細胞の存在に依存するものの、その抗原特異的応答とは独立して誘導されることが示された。
4. **B** 細胞が存在する環境であっても、リンパ球のリンパ節への出入りを制御する **CD62L** やスフィンゴシン-1-リン酸受容体の阻害によって髄質領域の再構築が抑制されることを示した。さらに、これらの分子の阻害により再構築が抑制されたマウスでは、液性免疫応答も同様に抑制されることを見出し、髄質領域の再構築と液性免疫応答が、その経時的変化のみならず強度についても相関性を示すことを明らかにした。

5. モデル抗原に特異的な B 細胞受容体のノックインマウスを用いることで、抗原特異的 B 細胞が爆発的増殖を示すよりも以前からその可視化を可能とし、免疫後に見られる抗原特異的 B 細胞の髄質領域への移行が、髄質領域の再構築が顕在化と時期を同じくして起こることを示した。
6. リンパ節における液性免疫応答の主たる場であると考えられてきた濾胞領域を欠失する *Cxcr5* 欠損骨髄キメラマウスを用いることで、髄質領域が液性免疫応答において担う機能的意義の解析を行った。その結果、濾胞領域が存在しなくとも髄質領域の再構築は誘導され、さらに抗体産生応答が野生型骨髄キメラマウスと同等に惹起されることを明らかにした。

以上、本論文はリンパ節における抗体産生応答について、従来解析が十分なされていなかった髄質領域に着目し、その再構築が抗体産生を形成する重要なプロセスである可能性を提示した。本研究は、これまで不明な点が多く残されていたリンパ節における抗体産生応答の支持基盤について、その解明に向けた重要な知見を与えたものであると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。