

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 塩河 亜弥

腸管における免疫抑制機構として経口摂取された抗原に対する免疫応答を抑制する経口免疫寛容が知られているが、その誘導メカニズムについては不明な点が多い。本研究は経口免疫寛容誘導モデルを中心に、腸管免疫反応の場である腸間膜リンパ節(MLN)およびパイエル板(PP)における T 細胞応答の抑制に関与する細胞種やその抑制メカニズムについて解明を試みたもので、序論および 5 章と総合討論からなる。

研究の背景と目的が述べられている序論に続き、第 1 章では、MLN における樹状細胞(DC)の機能について述べられている。MLN における CD103 を発現する DC(CD103⁺ DC)はさらに表面分子 CD11b, PD-L1 発現により、3 つの CD103⁺ DC サブセットに区分されることが示された。抗原を経口投与したマウス由来の CD103⁺CD11b⁺PD-L1⁺ DC は T 細胞の増殖を強く誘導した。一方で CD103⁺CD11b⁻PD-L1⁺ DC はレチノイン酸を介して T 細胞における Foxp3 発現を強く誘導することが示された。また CD103⁺CD11b⁻PD-L1⁻ DC は T 細胞の IFN- γ 産生を強く誘導することが確認された。これらの結果より、3 つの CD103⁺ DC サブセットはそれぞれ異なる性質を持っており、経口免疫寛容誘導においても異なるはたらきで寄与する可能性が示された。

第 2 章では、経口免疫寛容誘導時の PP DC による、T 細胞の IL-10 産生誘導について述べられている。抗原の経口摂取により PP において CD11b⁺ DC の数が増加することが示されたことから、これら CD11b⁺ DC の機能について解析した。PP CD11b⁺ DC は IL-10, IL-27 を高産生しており、抑制性サイトカインである IL-10 を高産生する T 細胞を誘導することが示された。

第 3 章では、経口免疫寛容誘導時の PP CD11b⁺ DC による T 細胞の IL-4 抑制について述べられている。抗原の経口摂取により誘導される PP CD11b⁺ DC は arginase 1 活性を介して T 細胞の IL-4 産生を抑制することが示された。CD11b⁺ DC の arginase 1 発現は抗原の経口摂取後に上昇し、IL-4 により誘導されることが示された。これらの結果から PP においては抗原の経口摂取後、T 細胞が IL-4 を産生し、IL-4 が CD11b⁺ DC の arginase 1 発現を誘導、続いて arginase 1 高発現 CD11b⁺ DC が arginase 1 依存的に T 細胞の IL-4 産生を抑制、といった IL-4-arginase 1 の負のフィードバックループを形成することで過剰な Th2 応答を回避している可能性が示された。

第 4 章では、経口免疫寛容誘導時の好中球による T 細胞の IL-4 抑制について述べられている。抗原の経口摂取により PP において CD11b⁺ DC に加えて好中球も増加することが示され、好中球の PP への遊走には線維芽細胞(FRC)が関与していることが示唆された。CD11b⁺ DC と同様に、PP にて増加した好中球は arginase 1 を高発現しており、arginase 1 活性を介して T 細胞の IL-4 産生を抑制することが示された。これらの結果から、抗原の経口摂取後 PP における FRC は血中から好中球を誘引し、PP に遊走した好中球は CD11b⁺ DC と同様に IL-4-arginase 1 の負のフィードバックループを形成することで過剰な Th2 応答を回避している可能性が考えられた。

第 5 章では、リンパ組織の支持構造を構成する細胞であるストローマ細胞、特に FRC につい

て述べられている。MLN-FRC は一部 COX2 依存的に T 細胞増殖を強く抑制する一方で PP-FRC はレチノイン酸産生を介して T 細胞の Foxp3 発現を誘導することが示された。これらの結果より、MLN と PP における FRC はその性質や機能が異なり、これらの異なるメカニズムで腸管の免疫反応調節に寄与している可能性が示された。

総合討論では、腸管における免疫抑制反応について、細胞のネットワークやストローマ細胞を中心とした免疫環境に焦点をあて、考察がなされている。

本研究では、腸管において、異なる部位で異なる DC サブセットが異なる免疫制御機能を有することを示したほか、好中球やストローマ細胞も免疫制御に寄与していることを示し、腸管免疫抑制メカニズムを解明する上で新たな知見を提示したもので、学術的・応用的に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。