

## 審査の結果の要旨

氏名 上滝 隆太郎

腸管免疫系は腸管に存在する様々な異物に対して、経口免疫寛容の誘導により食物に対する過剰な免疫応答を抑えると同時に、IgA 抗体により病原性微生物の排除および腸内共生細菌の適切な制御を行っている。これらの応答にはそれぞれ制御性 T ( $T_{reg}$ ) 細胞と濾胞ヘルパー T ( $T_{FH}$ ) 細胞が中心的な役割を担う。

本論文ではこれらの T 細胞の制御に関わる細胞について研究が行われた。研究の背景及び目的が記された第一章の緒言に続き、第二章において腸間膜リンパ節 (MLN) の  $T_{reg}$  細胞誘導に関わる樹状細胞 (DC) サブセットについて解析され、第三章では小腸パイエル板 (PP) の  $T_{FH}$  細胞分化への DC の関わりが、Toll 様受容体 (Toll-like receptor; TLR) を介した応答とともに調べられている。また第四章では、PP を含む腸管のリンパ組織における  $T_{FH}$  細胞の性質が解析されている。第五章は総合討論となっている。

第一章の緒言に続き、第二章では MLN DC サブセットによる  $T_{reg}$  細胞の誘導について調べられている。これまで CD103 および PD-L1 といった細胞表面分子の発現によって MLN DC が 4 つのサブセットに分けられることが示されていたが、これらのサブセットのうち CD11b<sup>-</sup>CD103<sup>+</sup>PD-L1<sup>High</sup> サブセットが高い  $T_{reg}$  細胞誘導能を持つことが示された。またこの誘導能はインテグリン  $\alpha_v\beta_3$  が関わる形質転換成長因子 (TGF)- $\beta$  の活性化によることが示唆された。また、このサブセットが腸管から MLN へと遊走する DC であることがケモカインレセプター CCR7 の発現などから示唆され、このサブセットは実際に経口的に投与された抗原を T 細胞へ提示できることも示された。これらの結果から、MLN CD11b<sup>-</sup>CD103<sup>+</sup>PD-L1<sup>High</sup> DC サブセットは経口摂取された抗原を腸管において取り込み、MLN へと遊走、抗原特異的  $T_{reg}$  細胞を誘導することで経口免疫寛容に関与し、食物アレルギーや過度な免疫応答を抑えていることが示唆された。

第三章では PP DC による  $T_{FH}$  細胞誘導への影響と TLR 刺激に対する応答について調べられている。PP では  $T_{FH}$  細胞による胚中心反応が腸内細菌依存的に恒常的に起こっている。これにより抗原特異的な IgA 抗体が産生され、腸内細菌叢が制御される。一方全身免疫系においては DC が  $T_{FH}$  細胞の分化の初期段階を制御していることが知られている。そこで本章では、PP DC が腸内細菌からの刺激を受け  $T_{FH}$  細胞の分化を誘導していると考え、PP DC の機能が解析されている。その結果、PP DC が T 細胞との共培養系において、 $T_{FH}$  細胞の産

生するサイトカインであるインターロイキン (IL)-21 の遺伝子発現を高く誘導することが示された。この誘導は抗 IL-12/23 中和抗体により阻害されたことに加え、PP DC は IL-23 のサブユニット IL-23p19 の遺伝子を腸内細菌依存的に高発現していた。これらの結果から、PP DC が腸内細菌刺激によって IL-23 を産生し、T<sub>FH</sub> 細胞の分化に関わることが示唆された。この腸内細菌刺激について、TLR 応答が解析された結果、PP DC における IL-23 の産生は TLR9 刺激によって誘導され、その誘導は TLR2 や TLR5 との同時刺激によって抑制されることが示された。これより、PP DC は複雑な TLR クロストークを介して腸内細菌刺激を認識し、T<sub>FH</sub> 細胞を制御していることが示唆された。

第四章では、これまで多くの研究で調べられてきた PP 以外に、盲腸リンパ節および結腸リンパ節にも T<sub>FH</sub> 細胞が定常状態で存在していることが示された。これらリンパ組織の T<sub>FH</sub> 細胞は IL-21 及び IL-4 の遺伝子発現のバランスが異なることが見出され、PP に多く存在していた 3 型自然リンパ球 (ILC3) がその原因となっている可能性が示された。

第五章の総合討論では、腸管免疫系を担う多細胞ネットワークについて、これまでの研究で得られた知見における本研究の位置づけや、食品等による腸管免疫系制御の可能性について考察されている。

以上、本論文により腸管免疫系に特徴的な応答である経口免疫寛容および IgA 抗体産生を担う T 細胞である T<sub>reg</sub> 細胞および T<sub>FH</sub> 細胞を制御する細胞とその機能の一端が明らかとなった。

これらの研究成果は、学術上応用上寄与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。