

## 審査の結果の要旨

氏名 芝原 恭子

経口摂取した食品タンパク質に対して過敏な免疫応答が抑制される現象は経口免疫寛容とよばれ、その破綻は食物アレルギーの発症につながると考えられる。食物アレルギーの治療法はいまだ確立されていないことから、経口摂取した食品タンパク質に対する応答の詳細を理解することは重要である。本論文では T 細胞応答に着目し、経口免疫寛容および食物アレルギー反応の誘導経路の解明を試みた。抗原特異的 T 細胞の応答を詳細に解析するため、卵白アルブミン (OVA) 特異的 T 細胞抗原レセプター遺伝子が導入された DO11.10 マウスと、さらに遺伝子再編成に必要な *Rag2* 遺伝子が欠損した *Rag2*<sup>-/-</sup>DO11.10 マウスを用いた。本論文は、研究の背景と目的が述べられた緒言と、三章および総合討論からなる。

緒言に続き、第一章では、経口摂取した抗原に対する IgE 抗体産生について、Th2 細胞の機能が解析できる新たなモデルを開発した。これまでのモデルでは作用機構の全容が明らかでない免疫賦活剤を用いており、実際の誘導機序との差異が指摘されていたが、本研究では細胞移入系を用いることでこの問題を解決した。*Rag2*<sup>-/-</sup>DO11.10 マウス由来 OVA 特異的 T 細胞より作製した抗原特異的 Th2 細胞を野生型マウスに移入し、卵白食を投与した。投与後の血清中の IgE 抗体量を測定したところ、増加が認められた。このモデルは経口摂取した抗原に対する IgE 抗体産生について、抗原特異的 Th2 細胞の機能解析が可能となる有用なモデルであると考えられた。

第二章では、経口免疫寛容において誘導される、CD62L および CD44 で規定される T 細胞サブセットについて解析を行った。DO11.10 マウスおよび *Rag2*<sup>-/-</sup>DO11.10 マウスに OVA 含有水を投与して経口免疫寛容を誘導し、OVA 群とした。滅菌水で維持した群をコントロール群とした。コントロール群の抗原特異的 T 細胞はそのほとんどが CD62L<sup>high</sup>CD44<sup>low</sup> 細胞 (62L<sup>high</sup> 細胞) であるが、OVA 群においては異なる抑制活性を持つ CD62L<sup>high/int</sup>CD44<sup>int</sup> 細胞 (62L<sup>int</sup> 細胞) および CD62L<sup>low</sup>CD44<sup>high</sup> 細胞 (62L<sup>low</sup> 細胞) が誘導されることがこれまでに示されている。第二章における解析によって、62L<sup>int</sup> 細胞は脾臓および腸間膜リンパ節で特に多く誘導される一方で、62L<sup>low</sup> 細胞は小腸粘膜固有層や肝臓に多く誘導されることが示された。また、62L<sup>low</sup> 細胞はケモカインレセプター CCR6 を高発現していることを明らかにした。62L<sup>low</sup> 細胞が小腸粘膜固有層で豊富に存在することには、CCR6 が関わっている可能性が考えられる。62L<sup>int</sup> 細胞は転写因子 Sox4 を高発

現しており、抗原刺激を受けた際、Th2 細胞への分化に対する抵抗性を持つことを明らかにした。さらに、62Lint 細胞が 62Llow 細胞に分化して腸管に遊走し、Foxp3 発現を増強させることを示唆する結果が得られた。

第三章では、経口免疫寛容で誘導される濾胞ヘルパーT (Tfh) 細胞について解析を行った。Tfh 細胞とは、抗体の産生を促進する T 細胞サブセットであるが、これまで経口免疫寛容における Tfh 細胞についての報告はほとんどされていなかった。本研究ではまず DO11.10 マウス OVA 群において、Tfh 細胞が誘導されていることを明らかにした。また、OVA 群においてはコントロール群と比較して、血清や空腸中の OVA 特異的抗体量が増加する傾向が認められた。以上の結果から、経口免疫寛容に伴って誘導された Tfh 細胞が抗体産生応答を促進していることが示唆された。

総合討論では、それぞれの章で解析した T 細胞サブセット同士の関係性について述べるとともに、その生理的意義および応用可能性について議論している。

以上、本論文では経口摂取した抗原に対して、様々な T 細胞サブセットが異なるはたらきをすることが示された。特に経口免疫寛容における抗原特異的 T 細胞について、生体内でより複雑に制御されていることを明らかにした。

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。