

論文の内容の要旨

論文題目：

Investigation of the immunological network
based on the mucosal dendritic cells

(粘膜系樹状細胞を起点とした免疫制御ネットワークの解明)

氏 名：柴田 納央子

哺乳動物の腸管は、無数の常在細菌や様々な病原性微生物、多様な食餌性抗原といった多種多様な抗原に常時曝されているが、生体は腸管に粘膜免疫システムと呼ばれるユニークな免疫システムを発達させ、病原微生物に対しては生体防御そして常在細菌に対して寛容を同時に成立させることで、腸管組織における免疫学的恒常性を保っている。

パイエル板は腸管に存在する代表的な腸管関連リンパ組織であり、抗原特異的免疫応答の誘導組織として機能している。組織構造学的にパイエル板は、抗原取り込み専門細胞である M 細胞が存在する上皮細胞層とその直下に位置し樹状細胞が多く存在するドーム領域、主に B 細胞が集積するリンパ濾胞、樹状細胞と T 細胞が観察される濾胞間領域の 4 つの領域から構成されている。これらの構造によりパイエル板においては、M 細胞を介し腸管管腔より取り込まれた抗原が、直下に存在する樹状細胞により捕捉・処理され T 細胞や B 細胞に提示されることで抗原特異的免疫応答の誘導が開始される。これらの連続的免疫誘導反応には、パイエル板内での精密な細胞分布制御が関与していることが示唆されているが、その詳細なメカニズムについては多くが未解明である。

そこで私はパイエル板での免疫制御ネットワークの解明を目指し、抗原の取り込みと提示を行うことで抗原特異的免疫応答誘導において中核的役割を担う樹状細胞に焦点を当て、その役割を詳細に検討した。

パイエル板組織形成における樹状細胞の役割を検討する目的で、ジフテリア毒素の投与により樹状細胞が消失する CD11c ジフテリア毒素受容体トランスジェニックマウスを用いた。樹状細胞が消失したマウスのパイエル板内微細構造を解析した結果、パイエル板 T 細胞領域形成における樹状細胞の関与が明らかとなった。すなわち樹状細胞が消失したマウスにおいては、特にナイーブ T 細胞による濾胞間 T 細胞領域の形成不全がパイエル板に限局して起こり、そのメカニズムは T 細胞のパイエル板への移入ではなく、移入後の滞留不全によることが示された。ナイーブ T 細胞の濾胞間 T 細胞領域での分布制御を主に担っている因子として、濾胞間 T 細胞領域に存在するストローマ細胞から分泌される CCL19/CCL21 ケモカインが知られているが、免疫組織染色法及び定量的 PCR 法による解析の結果、樹状細胞消失後もストローマ細胞は濾胞間 T 細胞領域に存在し、ストローマ細胞由来 CCL19/CCL21 の発現量にも変化が見

られなかった。ケモカインの中には、細胞外マトリックスに存在するグリコサミノグリカンにより高密度に保持されることで、生体内における機能を発揮するものが知られている。そこで樹状細胞上に保持される CCL21 を FACS 解析した結果、樹状細胞が細胞上に CCL21 を保持することができ、さらにグリコサミノグリカン分解酵素の一種であるヘパリナーゼ処理により細胞表面に保持される CCL21 が消失することが明らかとなった。そこで次にヘパリナーゼのパイエル板内細胞分布制御に与える影響を解析した結果、ヘパリナーゼを投与した野生型マウスは、樹状細胞を消失させた際と同様に T 細胞領域の形成不全が観察された。つまり、パイエル板濾胞間 T 細胞領域の形成には、ストローマ細胞からの CCL19/CCL21 の分泌だけではなく、分泌された CCL19/CCL21 が樹状細胞上にヘパリナーゼ感受性のグリコサミノグリカンを介し保持されることが重要であることが新たに明らかになった。

本研究はパイエル板の樹状細胞が、T 細胞への抗原提示のみならず濾胞間 T 細胞領域の形成と維持、すなわち抗原提示の場の形成と維持にも重要な役割を果たしているということを示す初めての知見であり、一連の腸管における獲得免疫誘導機構を理解する上で非常に意義のあるものと考えられる。