

## 論文審査の結果の要旨

氏名 柴田 納央子

本論文は、腸管免疫における主要な免疫誘導組織である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、その役割を分子、細胞、個体レベルで詳細に解析している。

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解析を行った結果、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。

本論文においては、論文提出者が主体となって分析及び検証を行っており、原著論文として国際誌 *Journal of Immunology* に採択されている。本研究における研究成果は、パイエル板樹状細胞が担う宿主免疫制御機構の一端を T 細胞領域の形成機構を通して明らかにしたものであり、炎症性腸疾患の予防や治療戦略に向けた研究の発展に大きく寄与することが期待される。したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 1150 字