

## 審査の結果の要旨

氏名 平出 恵利華

近年、食物アレルギーの治癒が期待できるとして、経口免疫療法が注目されている。しかし、原因食物の経口摂取により治療中に副反応が現れてしまうなどの問題点が報告されている。本研究では T 細胞エピトープペプチドを経口摂取することで食物アレルギーが抑制できるかどうかを検討している。一方、食物アレルギーの症状としては、皮膚炎症がもっとも多いことが知られているが、その発症機構はほとんど明らかになっていない。そこで本研究では、食物アレルギー性皮膚炎を発症するモデルの作製と、その発症メカニズムの解明を試みている。本論文の構成は序論および3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、第一章では T 細胞エピトープペプチドの食物アレルギー抑制効果について述べられている。卵白アルブミン (OVA) の 323-339 アミノ酸残基に特異的な T 細胞抗原レセプターを発現する OVA23-3 マウスは、卵白食 (EW) の経口投与により、体重減少、腸炎症、Th2 応答といった食物アレルギー症状を発症するマウスであることが明らかになっている。食物アレルギーの治療法の開発を想定し、このマウスに EW 経口投与後、OVA の T 細胞エピトープの部分ペプチドである OVA の 323-339 アミノ酸残基に相当するペプチドを経口投与すると、EW の経口投与により誘導された Th2 応答が抑制されることが示された。また、予防法を開発を想定し、本ペプチドを経口投与した後、EW を経口摂取させた場合は、Th2 応答のみならず食物アレルギー症状である体重減少および腸炎症も抑制されることが示された。以上のことから T 細胞エピトープペプチドに食物アレルギー抑制効果があることが示された。

第二章では、OVA23-3 マウスを用いて食物アレルギー性皮膚炎モデルの作製を行い、さらに腸間膜リンパ節 (MLN) や脾臓 (SPL) における皮膚ホーミングレセプターの発現などの解析が行われている。食物アレルギー性皮膚炎を誘導するために、EW を経口投与した後に皮膚に OVA を接触させた。その結果皮膚組織に細胞浸潤が認められ、特に CD4<sup>+</sup>T 細胞と好酸球の浸潤が多いことが示された。また、皮膚組織における mRNA の発現を調べると、Th2 サイトカインの発現が上昇していた。以上のことから OVA23-3 マウスを用いて Th2 優位な食物アレルギー性皮膚炎モデルを作製することに成功した。さらに、食物アレルギー性皮膚炎発症時に MLN と SPL の CD4<sup>+</sup>T 細胞において皮膚ホーミングレセプター CCR4 と E セレクチンリガンド (E-lig) の発現が高いことが示された。また OVA-Alexa488 を皮膚に塗

布した解析により、OVA を取得した樹状細胞 (DC) が MLN や SPL に移動することが示された。これらの結果から、食物アレルギー性皮膚炎誘導時には皮膚の所属リンパ節だけでなく、MLN や SPL の CD4<sup>+</sup>T 細胞が CCR4 や E-lig が発現することで皮膚に CD4<sup>+</sup>T 細胞が移動することが示唆された。その際、皮膚で OVA を取得した DC が SPL や MLN に移動して皮膚ホーミングセレプターを発現させている可能性も考えられた。

第三章では、光変換蛍光タンパク質を発現する KikGR マウスを用いて行った免疫細胞の動態解析について述べられている。OVA23-3 マウスと KikGR マウスを交配させ OVA-KikGR マウスを作製することで、抗原特異的な T 細胞の動態解析が可能であることが示された。さらに、OVA-KikGR マウスを用いて食物アレルギー性皮膚炎発症時に MLN から皮膚に、皮膚から MLN に免疫細胞が移動することが示された。

総合討論では、食物アレルギー性皮膚炎発症時には抗原非特異的に CD4<sup>+</sup>T 細胞が皮膚に浸潤する初期型の反応と、抗原特異的な免疫応答により皮膚ホーミングセレプターを発現した CD4<sup>+</sup>T 細胞が皮膚に移動する後期型の反応があるという考察を中心に、食物アレルギーと皮膚の関係が述べられている。

以上、本研究では、食物アレルゲンの T 細胞エピトープペプチド経口投与の、食物アレルギー抑制における有効性を示唆した。また食物アレルギー性皮膚炎を発症するマウスモデルを作製し、これを用いて食物アレルギー性皮膚炎誘導時の免疫細胞の移動について新たな知見を得た。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。