



Title	T Cell Receptor Dynamism of Mucosal and Systemic CD4+ T Cells in the Course of an Immune Response to Escherichia coli Heat-Labile Enterotoxin
Author(s)	金, 鎮卿
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43734
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	金 鎮 卿
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 4 4 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 13 年 5 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科病理系専攻
学 位 論 文 名	T Cell Receptor Dynamism of Mucosal and Systemic CD4 ⁺ T Cells in the Course of an Immune Response to <i>Escherichia coli</i> Heat-Labile Enterotoxin (毒素原性大腸菌の易熱性毒素によるT細胞レセプターレパトア形成の時空間制御ダイナミズムへの影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 清 野 宏 (副査) 教 授 宮 坂 昌 之 教 授 本 田 武 司

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

毒素原性大腸菌の産生する易熱性毒素 (*Escherichia coli* heat-labile enterotoxin ; LT) や *Vibrio cholerae* のコレラ毒素 (cholera toxin ; CT) は粘膜を介して併用投与した可溶性タンパク質抗原に対するアジュバント (抗原と混合して投与することにより抗原特異的な免疫応答を非特異的に増強する物質) 活性のあることが経験的に知られている。粘膜アジュバントとしての LT の効果は Th1 型・Th2 型の両サイトカインをパイエル板の CD4 陽性 T 細胞に誘導し、粘膜面における抗原特異的分泌型 IgA のみならず血清中にも抗原特異的 IgG1 と IgG2a を強く誘導することに依存している。一方、感染時における同毒素の粘膜免疫系に及ぼす影響については未解明である。本研究で申請者は病原性大腸菌由来の LT の継続的な経口投与により誘導される LT 特異的な活性型・記憶型各種 T 細胞の T 細胞レセプター (TCR) ファミリーの発現様式とクロナリティーについての粘膜系と全身系でのダイナミックな変化をナイーブ T 細胞のそれらと比較検討することにより、LT の抗原またはアジュバントとしての機能の一端を明らかにすることを試みた。

【方法ならびに成績】

LT の経口投与による粘膜系 (パイエル板と小腸上皮細胞間リンパ球) と全身系 (脾臓) での CD4 陽性 T 細胞の変化を検討するために、6 週齢メスの BALB/c マウスに 50 μ g の LT を毎週 1 回の割合で計 3 回経口投与した。まず、LT により誘導された活性型・記憶型 CD4 陽性 T 細胞 (CD4⁺CD44⁺細胞) の割合をフローサイトメトリーにより観察すると、小腸上皮細胞間リンパ球 (intraepithelial lymphocytes, IEL) そしてパイエル板などの粘膜系リンパ組織のみならず全身系リンパ組織である脾臓において有意な増加が観察された。一方 LT を経皮的に投与した場合は、脾臓で活性型・記憶型 CD4 陽性 T 細胞の増加が認められたが、粘膜系リンパ組織での変動は観察されなかった。以上の所見より LT の経口投与は粘膜系と全身系の両リンパ組織に特異免疫を誘導するのに対して、全身系での投与では全身系に限って特異免疫を惹起することが示唆された。次に LT 経口投与によって誘導された活性型・記憶型の CD4 陽性 T 細胞を脾臓、IEL ならびにパイエル板から分離し、その T 細胞レセプター V β 鎖の発現様式やクロナリティーの時空間的な変化を単一細胞レベルでの Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) 法と PCR-Single Strand Conformation Polymorphism (PCR-SSCP) 法を用いて調べた。その結果、脾臓 CD4⁺CD44⁺ T 細胞では TCRV β 1 ならびに V β 8 鎖の使用頻度が増加するのに対し、パイエル板では TCRV β 6、V β 8、

V β 14鎖の使用頻度が増加していた。しかしながら、IELではTCRV β 鎖の使用頻度の変化が見られなかった。また、PCR-SSCP法で各TCRV β 鎖のクロノタイプを観察したところ、脾臓、IELではTCRV β 鎖のクロノタイプの変化がみられなかったものの、パイエル板のそれではTCRV β 14、V β 15鎖のクロナールな増殖を示すクロノタイプの変化が観察された。

【総括】

以上の結果は経口投与されたLTが粘膜系と全身系での免疫応答誘導において全く異なる影響を及ぼす可能性を強く示唆している。特に病原性大腸菌の腸管粘膜を介した感染時に粘膜免疫系と全身免疫系のCD4陽性T細胞群に異なる影響を及ぼす事が観察された。また、特定のT細胞レセプターV β 鎖を選択的に発現しているCD4陽性T細胞がLTに対する腸管ならび全身系免疫応答を誘導する上で重要な役割を果たしていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は毒素原性大腸菌の易熱性毒素によるT細胞レセプターレパトア形成の時空間制御ダイナミズムへの影響という新しい観点から感染免疫システムを解析したユニークな研究である。毒素原性大腸菌由来の易熱性毒素が感染時における粘膜系と全身系での免疫応答誘導において全く異なる影響を及ぼす可能性を強く示唆している。つまり、毒素原性大腸菌の腸管粘膜を介した感染時に、易熱性毒素が粘膜免疫系と全身免疫系のCD4陽性T細胞群に各々特有のT細胞レセプタークローン選択を誘導する事を明らかにした。さらに、これらの易熱性毒素により誘導された特定のT細胞レセプターV β 鎖を選択的に発現しているCD4陽性T細胞群が毒素原性大腸菌に対する腸管ならび全身系免疫応答を誘導する過程において免疫原性や免疫増強効果の発現に重要な役割を果たしていることが示唆された。これらの結果は毒素原性大腸菌の腸管粘膜を介した感染時免疫応答の誘導に当り粘膜系と全身系免疫機構に各々特有のT細胞レセプター発現T細胞クローン選択メカニズムが存在する事を示唆する新しい知見を提供し、学位の授与に値すると考えられる。