OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	IgA Class Switch Occurs in the Organized Nasopharynx- and Gut- Associated Lymphoid Tissue, but Not in the Diffuse Lamina Propria of Airways and Gut.
Author(s)	識名, 崇
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45493
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、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	識名 崇（しきな たかし）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 19339 号
学位授与年月日	平成17年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	IgA Class Switch Occurs in the Organized Nasopharynx- and Gut-Associated Lymphoid Tissue, but Not in the Diffuse Lamina Propria of Airways and Gut. （腸管および上気道粘膜においてIgAクラススイッチはNALTやGALTのみでおこる）
論文審査委員	（主査） 教授 久保 武 （副査） 教授 菊谷 仁　教授 川瀬 一郎

論文内容の要旨

〔目　的〕

分泌型IgAは腸管や上気道などの粘膜面の生体免疫防御の第一線において重要な役割を果たしている。近年のIgA産生細胞がIgAを産生する腸管粘膜固有層において、in situでB細胞のクラススイッチングがおこりIgA産生細胞に分化するという報告（Fagarasan et al. 2002）によって、IgA産生におけるB細胞の特異的な粘膜実効組織への細胞移行モデル（Common Mucosal Immune System ; CMIS）が再考を迫られていた。このモデルにおいては、腸管における粘膜固有層や上気道における鼻粘膜などの粘膜実効組織は、粘膜免疫誘導組織としてそれぞれ腸管関連リンパ組織（GALT）や、鼻咽頭関連リンパ組織（NALT）などの粘膜関連リンパ組織（MALT）を必要とすると考えられてきた。一方、この報告と同じ頃、マウス腸管においてもヒトやラットにおいて報告されている腸管孤立リンパ濾胞（ILF）が存在し、腸管においてパイエル板以外にこれらILFが免疫誘導組織としてB細胞のIgA産生細胞の分化に重要な役割を有していることを示唆する報告がある。

本研究では、上気道や腸管におけるB細胞の分化について、ILFを含めて、免疫学的、また分子生物学的手法を用いて解析し、粘膜面におけるIgA産生細胞の分化に関して検討を行った。

〔方法ならびに成績〕

6-12週令のBalb/cマウスを用い、小腸粘膜より、顕微鏡下にパイエル板、ILFを取り除いた後、コラゲナーゼを用いて粘膜固有層単核球を単離し、免疫染色後FACSを用いて解析を行った。

FACSの結果、IgAへのクラススイッチ直後の状態と考えられるIgA陽性B220陽性のB細胞は粘膜関連リンパ組織である、パイエル板とILFにおいて多く存在するものの、粘膜固有層にはほとんど認められなかった。

さらに、confocal microscopyを用いた免疫組織化学においても、IgA陽性B220陽性のB細胞はパイエル板、ILFに集積し、粘膜固有層には認められなかった。

また、上気道における粘膜関連リンパ組織NALTと粘膜実効組織である鼻粘膜においても、FACS、免疫組織化学

の結果、NALTにおけるIgA陽性B220陽性細胞の集積を認め、鼻粘膜では認められなかった。

クラススイッチの際にのみ発現が誘導され、クラススイッチやsomatic hypermutationに関わるAIDのmRNAの発現や、クラススイッチの際にのみ現れ、クラススイッチの指標としてその発現を検出できると報告されているαCTの発現をRT-PCRにて解析したところ、FACS、免疫組織化学と一致してパイエル板、ILF、NALTにのみこれらの発現が認められた。

〔 総　括 〕

FACSや免疫染色により、IgAクラススイッチが起きる前後のIgM陽性B220陽性、IgA陽性B220陽性の細胞は、粘膜関連リンパ組織に優位に存在し、実効組織においては欠如することを見出した。この結果と一致して、IgAアイソタイプクラススイッチに特異的なIα-Cμ circle transcriptsやAIDのmRNAの発現などは粘膜関連リンパ組織にのみ認められ、粘膜実効組織には認められなかった。これらの知見からIgAクラススイッチはNALT、パイエル板、ILFなどの粘膜関連リンパ組織でのみおこっており、上気道や消化管の粘膜固有層におけるin situ IgAクラススイッチはおこっていないということが示唆された。

論文審査の結果の要旨

分泌型IgAは生体の免疫防御の第一線において重要な役割を果たしている。近年、腸管粘膜固有層におけるin situクラススイッチングがおこるという報告によって、IgA産生におけるB細胞の特異的な粘膜実効組織への細胞遊走のモデルが再考を迫られていた。これら粘膜実効組織は、粘膜免疫誘導組織として粘膜関連リンパ組織（MALT）を必要とすると考えられてきた。

申請者はマウス上気道・腸管粘膜におけるIgAクラススイッチが起こっている部位について、孤立リンパ小節（Isolated lymphoid follicle : ILF）などを含め、免疫組織学的、フローサイトメトリーさらに分子生物学的手法を用いて検討をおこなった。その結果、マウスの上気道、腸管粘膜におけるIgAクラススイッチ前後のIgM陽性B220陽性、IgA陽性B220陽性の細胞が鼻咽頭関連リンパ組織（NALT）や孤立リンパ小節、パイエル板などの粘膜関連リンパ組織に存在し、実効組織においては同様の集団が欠損することを見出した。これらの知見と一致して、IgAクラススイッチに特異的なIα-Cμ circle transcriptsやAIDなどの転写産物は粘膜関連リンパ組織にのみ検出され、粘膜実効組織には認められなかった。これらの知見から上気道や腸管においてIgAクラススイッチはNALT、パイエル板、ILFなどの粘膜関連リンパ組織でのみおこっており、上気道や消化管の粘膜固有層ではおこっていないということが示唆された。

本研究は粘膜面におけるIgAクラススイッチの場を明らかにすることは、粘膜免疫の全体像を解明する上で経粘膜ワクチンの開発など臨床への応用にもつながる重要な知見である。以上より、本論文は学位に値するものと認める。