



Title	Generation of colonic IgA-secreting cells in the caecal patch
Author(s)	正畠, 和典
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/50483
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	正畠 和典
論文題名 Title	Generation of colonic IgA-secreting cells in the caecal patch (虫垂リンパ組織のCaecal patchは大腸指向性IgA産生細胞を誘導し、大腸の恒常性の維持に関与する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>消化管は、生体外からの様々な抗原に暴露されており、腸管関連リンパ組織と呼ばれる発達したリンパ組織が認められる。粘膜免疫システムは、腸管管腔内の抗原に対して免疫反応をする誘導組織と抗原特異的に誘導された免疫細胞が働く実効組織に分類される。粘膜免疫において重要な役割を果たす抗原特異的IgAは、実効組織の粘膜固有層に存在する形質細胞から産生され、腸管の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。代表的な腸管関連リンパ組織であるPeyer's patches (PPs) は、抗原特異的IgAの誘導組織であり、小腸の恒常性を維持していることが明らかになっている。一方で、腸管関連リンパ組織を構成するcaecal patch (CP) は、盲腸末端の虫垂にバッチ状のリンパ組織として孤立して存在しているが、免疫学的機能や器官形成の報告は少なく、未だ不明である。近年、潰瘍性大腸炎と虫垂との関連を示唆する報告がなされ、虫垂が大腸の免疫応答に関与している可能性も示唆されている。本研究は、腸管関連リンパ組織を構成するCPの免疫学的機能を明らかにすることを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>CPの組織学的構造を腸管関連リンパ組織であるPPsと比較した結果、類似したリンパ組織構造を呈しており、T細胞の欠失した$Tcr\beta^{-/-} Tcr\delta^{-/-}$マウスでは、IgAの産生量が低下することから、T細胞依存的なIgAの誘導組織であることが示唆された。CPの発達に関与する因子の解析を行った結果、無菌マウスのCPはSPFマウスと比較して未熟であり、Lymphotoxin signalingが欠損したノックアウトマウスではCPの形成を認めなかった。以上より、CPの発達はPPsと同様にLTi細胞からのLymphotoxin signalingが重要であり、腸内細菌依存的であることが明らかになった。無菌マウスは、腸管のIgAが著明に低下しており、腸内細菌を定着させるとIgAが誘導される。無菌マウスのCPを無菌環境下で外科的に切除し、無菌環境下で経過観察した後、4週間通常の腸内細菌を定着させると、CP切除マウスはコントロール群と比較して大腸におけるIgA産生細胞数が有意に減少し、糞便中の分泌型IgA量が低下した。また、CP切除マウスの糞便中の腸内細菌叢をメタゲノム解析した結果、腸内細菌叢に影響を及ぼすことが明らかになり、CPのIgA産生細胞が大腸の恒常性の維持に関与している可能性が示唆された。CP由来のIgA産生細胞が大腸へ移動していることを証明するため、蛍光光変換蛋白質（カエデ）を発現するトランジェニックマウスを用いて解析した。カエデ骨髄キメラマウスを作成し、PPsとCPにviolet lightを照射し、1週間後に腸管粘膜固有層に移動したカエデ陽性IgA産生細胞を解析した。PPs由来のIgA産生細胞は主に小腸粘膜固有層、CP由来のIgA産生細胞は小腸と大腸粘膜固有層に移動していることが明らかになった。また、CD45.1、CD45.2のコンジェニックマーカーで標識されたマウスを用いた移入実験においても、PPs由来のIgA産生細胞は主に小腸粘膜固有層、CP由来のIgA産生細胞は小腸と大腸粘膜固有層へ移動することが明らかになった。CP由来のIgA産生細胞が大腸へ移動するメカニズムを解明するため、腸管指向性ケモカイン受容体の発現を解析した。IgA産生細胞が腸管へ移動するのに関与するケモカイン受容体として、CCR9は小腸、CCR10は主に大腸への移動に関与していることが明らかになっている。野生型マウスのPPsとCPで誘導されたIgA産生細胞のケモカイン受容体を解析したところ、CPとPPsのIgA産生細胞はCCR9を共に発現していたが、CPのIgA産生細胞はPPsよりもCCR10を高発現していた。PPsの樹状細胞がナイーブB細胞に、CCR9の発現を誘導することが報告されており、CPの樹状細胞がB細胞にCCR10の発現を誘導する機能を有するかを解析した。野生型マウスにFlt3L-B16細胞を投与し、両リンパ組織で増殖した樹状細胞を単離し、野生型マウスの脾臓から単離したナイーブB細胞と共に培養した。ナイーブB細胞に誘導されたケモカイン受容体の発現を解析した結果、PPsとCP由来の樹状細胞はCCR9を共に誘導したが、CP由来の樹状細胞はPPs由来の樹状細胞よりもCCR10を高く誘導することが明らかになった。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
本研究において、腸管関連リンパ組織を構成するCaecal patchは、小腸・大腸指向性IgA産生細胞の誘導組織であり、大腸の恒常性の維持に関与することが明らかになった。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 正畠 和典

論文審査担当者	(職)	氏名
	主 査 大阪大学教授	竹田 純
	副 査 大阪大学教授	熊井 雄淳
	副 査 大阪大学教授	森 正樹

論文審査の結果の要旨

腸管関連リンパ組織は、腸管に抗原特異的IgAを誘導し、腸管の恒常性を維持している。虫垂にはcecal patch (CP) が存在しているが、免疫学的機能は不明である。本研究は、腸管関連リンパ組織を構成するCPの免疫学的機能を明らかにすることを目的とした。CPはPeyer's patch (PPs) と比較した結果、組織学的構造、発達過程が類似していた。無菌環境でCP切除マウスを作成し、腸内細菌を定着させると大腸のIgA産生細胞数が減少し、大腸の腸内細菌叢に影響を及ぼした。CPとPPsのIgA産生細胞の動態解析と腸管指向性ケモカイン受容体の発現を解析した。PPsの樹状細胞はB細胞にCCR9を誘導し小腸指向性IgA産生細胞を産生する、一方でCPの樹状細胞はB細胞にCCR9とCCR10を誘導し、小腸と大腸指向性IgA産生細胞を産生することで大腸の恒常性の維持に関与することが明らかになった。この研究結果は、学位の授与に値すると考える。