The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	舌下免疫療法により誘導される口腔粘膜特異的な新規免疫細胞の同定・機能制御
Author(s)	青井, 啓太
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69653
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

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　　青井　啓太　　）	
論文題名	舌下免疫療法により誘導される口腔粘膜特異的な新規免疫細胞の同定・機能制御

論文内容の要旨

舌下免疫療法(sublingual immunotherapy ; SLIT)は，舌下にアレルゲンを投与することでアレルギー反応を減少させ，アレルギー疾患の根治を可能とする治療法である．SLITを実施した患者の口腔粘膜組織においてFoxp3陽性細胞が増加することやinterleukin-10を産生する制御性T細胞が末梢血中で増加することが知られているが，そのメカニズムは未だに明確になされていない．更に，アレルゲンは，口腔内の樹状細胞によって速かに捕捉され，その後，顎下リンパ節に移動することが知られているが，どの種類の抗原提示細胞（antigen-presenting cell ; APC）が口腔粘膜でのアレルゲン捕捉および顎下リンパ節における免疫寛容誘導に重要であるかは未知である．そこで私は，舌下免疫療法においてアレルゲン捕捉および免疫寛容誘導に重要なAPCのサブセットである$CD11b^{mid}$ $CD11c^{neg}$細胞を同定した．この$CD11b^{mid}$ $CD11c^{neg}$細胞は，アレルゲン捕捉後に顎下リンパ節に遊走し，Naïve $CD4^{+}$ T細胞にアレルゲンを提示し，$Foxp3^{+}$制御性T細胞の分化を促進した．私は，多くの免疫細胞が存在する口腔粘膜組織において，特に口腔粘膜特異的マクロファージサブセット$CD11b^{mid}$ $CD11c^{neg}$細胞が免疫寛容誘導に必要であることを本研究で実証した．

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　青井　啓太　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教 授	石井　優
	副 査　教 授	長澤　丘司
	副 査　教 授	仲野　徹
	副 査　教 授	竹田　潔

論文審査の結果の要旨

花粉症を含むアレルギー疾患に対し、その原因となるアレルゲンを舌下投与することで症状を緩和し、根治させることもある舌下免疫療法が1986年より欧米で、2014年より我が国で臨床応用されている。しかし、その効果の機序は十分明らかでなく、アレルゲン特異的制御性T細胞の増加が重要であることが示唆されているが、その増殖を誘導する抗原提示細胞は不明であった。そこで、青井啓太氏は、アレルゲンとして卵白アルブミンOVAを用い、Alexa Fluor 647で蛍光標識して舌下投与することで、免疫反応における抗原提示細胞を解析した。OVAを取り込んだ細胞を蛍光で分離すると、抗原提示に必須のMHC Class IIを最も高発現し、骨髄球系細胞マーカーCD11bを中程度発現するCD11c^{-} CD11b^{mid} MHC Class II^{high}細胞分画が舌下組織と顎下リンパ節で見出された。更に、青井氏は、この細胞分画は、OVAを舌下投与したケモカイン受容体CX_3CR1欠損マウスで野生型マウスより著減すること、試験管内の共培養により誘導されるOVA反応性制御性T細胞の細胞数が、既知のCD11c^{-} CD11b^{high}マクロファージ分画との共培養より著明に増加することを明らかにした。このCD11c^{-} CD11b^{mid} MHC Class II^{high}細胞は、樹状細胞マーカーであるCD11cを発現せず、CD64を発現することからマクロファージの一種であることが推定された。これらの結果より、青井氏は、アレルゲンの舌下投与により局所でアレルゲンを捕捉し、所属リンパ節で制御性T細胞を誘導することで、アレルギー疾患の症状を抑制することが示唆される骨髄球系の細胞分画を同定した。この研究は、舌下免疫療法における抗原提示細胞を同定し、その機序の理解を深めた他、新しい抗原提示機構を発見したもので、免疫学、アレルギー学の進展において価値あるものと認め、学位を授与するに値すると考える。