

|           |  |
|-----------|--|
| 氏 名       | しら い やす ひこ<br>白 井 泰 彦  |
| 学位(専攻分野)  | 博 士 (医 学)  |
| 学 位 記 番 号 | 医 博 第 2322 号   |
| 学位授与の日付   | 平 成 13 年 3 月 23 日  |
| 学位授与の要件   | 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当  |
| 研究科・専攻    | 医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻  |
| 学位論文題目    | Induction and Maintenance of Immune Effector Cells in the Gastric Tissue of Mice Orally Immunized to Helicobacter Pylori Requires Salivary Glands.<br>(マウス胃においてヘリコバクターピロリに対する経口免疫の免疫実効細胞を誘導・維持するためには唾液腺が必要である) |
| 論文調査委員    | (主 査)<br>教 授 千 葉 勉 教 授 光 山 正 雄 教 授 飯 塚 忠 彦   |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [背景]

H. pylori は組織非浸潤性細菌であり、感染宿主の胃・粘液中に数十年に渡り定着し、宿主との様々な相互作用によりその総菌量は一定の範囲に制御されているものと推定される。胃粘膜は secretory component の発現が殆ど認められず胃液中の抗体は主に唾液腺由来と考えられるが、宿主の抗 H. pylori 免疫におけるその役割は不詳である。今回われわれは唾液腺摘出マウスを作成し、唾液腺を失うことによる H. pylori の定着の影響をみるとともに、胃粘膜での抗 H. pylori 免疫の誘導・維持において唾液腺の果たす役割を検討した。

#### [方法]

C57BL/6 マウスを未処置群、経口免疫のみ行った群、唾液腺摘出後に経口免疫を行った群、経口免疫後に唾液腺を摘出した群、唾液腺摘出のみ行った群の5群に分けた。経口免疫は1mgの H. pylori 超音波破砕処理抗原と10 $\mu$ gのコレラトキシンで週1回、計4週行い、唾液腺摘出は免疫感作1週間前、或いは感作終了から1週間後におこなった。

これらのマウスに対し、最終免疫から2週間後に5 $\times$ 10<sup>7</sup>の H. pylori を経口投与し、感染チャレンジ直前、1か月後、6か月後の血清・分泌型抗 H. pylori 抗体と胃粘膜に定着した H. pylori 菌量を培養法にて定量し、組織化学的に浸潤細胞を検討した。

#### [結果]

唾液腺摘出により、胃液中のIgA型抗 H. pylori 抗体は3分の1以下に減少した。また胃粘膜中の菌量を定量したところチャレンジ1か月後ならびに6か月後ともに経口免疫により H. pylori の定着は抑制された。唾液腺摘出の影響については免疫感作後に唾液腺を摘出しても対照の免疫群と同程度の抑制効果が認められたが、免疫感作前に摘出すると菌量は10倍以上上昇した。またチャレンジ6か月後では唾液腺摘出群は非摘出群に比べ菌量が増加していた。組織化学的検討では抗 H. pylori 免疫が誘導された群では胃粘膜に高度のリンパ球、形質細胞に加えて好中球の浸潤が認められた。血清中のIgGサブクラス(IgG1/IgG2a ratio)は免疫感作後に唾液腺を摘出すると免疫群と同じTh2優位な傾向であり、免疫感作前に摘出すると非免疫群と同じTh1優位な傾向を示した。感染から6か月の抗 H. pylori 抗体は菌量ならびに炎症の程度との相関はなかった。

#### [考察ならびに結語]

抗 H. pylori 経口免疫において唾液腺に由来する何らかの因子が抗 H. pylori 細胞性免疫の誘導あるいは維持を制御して H. pylori の胃内定着を阻止する機序が想定された。また胃粘膜の好中球浸潤程度は菌量のみならず宿主の免疫感作状態も重要であることが推測された。

## 論文審査の結果の要旨

*Helicobacter pylori* (H. p) は組織非浸潤性細菌であるが、抗 H. p 特異的 IgA 抗体は宿主の H. p 除菌促進に関与していると考えられる。本研究ではまず胃液中の抗 H. p 特異的 IgA の大部分は唾液由来であることを見出したため、抗 H. p 経口免疫における唾液腺の果たす役割りを検討した。マウスの唾液腺を経口免疫前あるいは免疫後に摘出し、H. pylori を感染させた後、1 か月と 6 か月後に胃粘膜に定着した H. pylori を培養法にて定量し、抗体測定、組織学的検討を行い、免疫の誘導・維持における唾液腺由来抗 H. p 特異的 IgA 抗体の果たす役割りを検討した。その結果、胃における抗 H. p 特異的抗体の多くは唾液腺由来であったが、H. p の定着防御に有効な免疫は胃における抗 H. p 特異的 IgA 抗体価ではなく、むしろ胃粘膜に浸潤する細胞の数と種類に相関していた。また有効な経口免疫にはリンパ球だけでなく好中球も関与しており、唾液腺は胃粘膜のリンパ球と好中球の浸潤を制御することにより免疫反応に関与することが示唆された。さらに唾液腺は免疫誘導のみならず免疫の維持にも必要であることがわかった。

以上の研究は、唾液腺と腸管付属リンパ組織、さらに胃が一体となって H. p に対して免疫防御システムを構成しているという新たな事実を解明し、H. p のみならず他の疾患に対する経口ワクチンの開発において寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成13年1月31日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。