

氏 名	はし 端 ． ひろ 裕 ゆき 之
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2400 号
学位授与の日付	平 成 13 年 5 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	Compartmentalization of Peyer's Patch Anlagen before Lymphocyte Entry. (リンパ球流入以前に進行するパイエル板原基組織構築の区域化。)
論文調査委員	(主 査) 教 授 湊 長 博 教 授 光 山 正 雄 教 授 山 岡 義 生

論 文 内 容 の 要 旨

腸管リンパ組織であるパイエル板は抗原刺激を受けた B リンパ球が増殖、分化するリンパ濾胞と、濾胞間を占める T リンパ球領域といった区域化された複雑な組織構築を持つ。一方、胚中心を持たない一次リンパ濾胞は無菌動物でも認められ、腸管内の抗原刺激とは関係なく形成され则认为られていたが、この発生過程は明らかではなかった。本研究では、パイエル板がいつ、どのような形で一次濾胞を持つ組織構築を完成させるのかを明らかにする事を目的とした。マウスパイエル板原基の発生は胎生15日目の腸管での VCAM-1 のスポット状の発現、同部位への胎生16から17日目の IL-7R α 陽性細胞及び CD11c 陽性細胞の均一な集積により確認できる。このパイエル板原基での IL-7R α 、VCAM-1、CD11c 陽性細胞群及び B、T 系列マーカー陽性リンパ球の分布を胎生17.5日目から生後2日目まで、ホールマウント免疫染色を用いて検索した。その結果、パイエル板の組織構築の区域化は胎生18.5日から始まることが明らかとなり、また濾胞形成は IL-7R α 陽性細胞、VCAM-1 陽性細胞、CD11c 陽性細胞がそれぞれリンパ濾胞の基となる数個の細胞集塊を形成した後に起こることが分かった。さらに蛍光免疫染色により、それぞれのリンパ濾胞では IL-7R α 陽性細胞が濾胞中心に、VCAM-1 陽性、及び CD11c 陽性細胞が濾胞辺縁に存在する事が明らかとなった。そこでフローサイトメトリーを用いて IL-7R α 陽性細胞及び CD11c 陽性細胞を単離し、ケモカインレセプターの発現を RT-PCR により検索したところ、CD11c 陽性細胞は CCR7 を、IL-7R α 陽性細胞は CXCR5 及び CCR7 の両方を発現することがわかった。VCAM-1 陽性間質細胞は BLC 及び ELC を発現する(本田ら、印刷中)ことから、これらの細胞間の相互作用により濾胞形成が進むことが示唆された。また、成熟マウスの高内皮細静脈に特異的に発現する MAdCAM-1 をマーカーとして血管系の形成を調べてみると、この濾胞形成の過程はパイエル板特異的な血管構築の形成を伴う事も明らかとなった。B リンパ球、T リンパ球の集積は18.5日目よりパイエル板原基中央に不均一に認められたが、前者は濾胞中心へ、後者は濾胞外領域へと速やかに移動した。また、B、T リンパ球が分布する以前の組織構築区域化の過程は成熟 B、T リンパ球を欠く scid/scid マウスでも野生型と同様に観察されることから、この過程は B、T リンパ球非依存性に起こることが明らかとなった。これまで、マウスパイエル板のリンパ濾胞形成は出生後約10日目の B 細胞の集積が最初の過程であるとされていたが、本研究により、IL-7R α 、VCAM-1、及び CD11c 陽性細胞の集積により胎生18.5日目から生後2日目にその基礎的な構造が形成される事が明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

パイエル板は腸管粘膜免疫を担う組織であり、リンパ濾胞の発生過程を理解する事は、IgA を産生する B 細胞の発生を理解する上での重要な情報を与える。

本研究は、胎生後期に細胞の均一な集積として発生するパイエル板がいつ、どのような形で一次濾胞を持つ組織構築を完成させるのかを動物実験により示したものである。

ホールマウント免疫染色により、パイエル板の組織構築の区域化は胎生18.5日から始まり、その後の濾胞形成は IL-7R α

陽性細胞, VCAM-1 陽性細胞, CD11c 陽性細胞がそれぞれリンパ濾胞の基となる数個の細胞集塊を形成した後に起こることが示された。さらに蛍光免疫染色により, それぞれのリンパ濾胞では IL-7R α 陽性細胞が濾胞中心に, VCAM-1 陽性, 及び CD11c 陽性細胞が濾胞辺縁に存在した。単離した CD11c 陽性細胞は CCR7, IL-7R α 陽性細胞は CXCR5 及び CCR7 の両方のケモカインレセプターの mRNA を発現し, BLC 及び ELC を発現する VCAM-1 陽性細胞との相互作用により濾胞形成が進むことが推測された。また, この過程は scid/scid マウスでも, 野生型と同様に観察され, B 及び T リンパ球非依存性に起こる事, さらに MAdCAM-1 陽性のパイエル板特異的な血管構築の形成を伴う事も証明された。これまでマウスパイエル板のリンパ濾胞の発生は出生後約10日目の B 細胞の集積が最初の過程であるとされていたが, 以上の研究により, 胎生18.5日目から生後2日目にその基礎的構造が形成される事が示された事は消化器外科学の発展に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4月9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。