

氏名（本籍） 豊島 翔太（北海道）
学位の種類 博士（理学）
学位記番号 乙第1140号
学位授与の日付 平成29年3月18日
学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
学位論文題目 脾臓マスト細胞の食物アレルギーへの関与

論文審査委員 (主査) 教授 安部 良
教授 久保 允人 教授 後飯塚 僚
嘱託教授 岩倉洋一郎 教授 西山 千春

論文内容の要旨

アレルギー疾患の発症に脾臓が関与することが報告されている。しかしながら、脾臓の詳細な役割については、まだ明確な知見が得られていない。*in vitro* で抗原特異的なT細胞応答時に、脾臓細胞からマスト細胞が誘導されることを見出した。このように、T細胞応答によって、誘導されたマスト細胞を T cell-inducible mast cell (TCMC) と名付けた。TCMC の誘導に重要な因子を探索するために、培養上清中のサイトカインを測定したところ、マスト細胞の分化・増殖・生存に重要な IL-3 に加え、多量の IFN- γ が検出された。これらのサイトカインに対する中和抗体を培養液に添加したところ、IL-3 を中和した場合、完全にTCMCの誘導が抑制され、IFN- γ を中和した場合はTCMCの誘導が部分的に抑制された。*In vitro* の結果と同様に、Th2 応答を介して発症する食物アレルギーモデルでも、脾臓内で抗原特異的な T 細胞応答によって、マスト細胞が誘導されることを見出した。それらの脾臓マスト細胞は、食物アレルギーの代表的な症状の一つである下痢の発症に寄与することが示唆された。さらに、この食物アレルギー発症誘導時に、IFN- γ に対する中和抗体を投与すると、脾臓内のマスト細胞数が減少し、アレルギー症状が抑制された。これらの結果は、IFN- γ は脾臓内でマスト細胞分化に作用し、Th2 応答を介する食物アレルギー発症に関与することを示している。以上のことから、本博士研究では、食物アレルギー発症において、脾臓は、抗原特異的な T 細胞が病原性のマスト細胞を誘導する場となることを報告する。

論文審査の結果の要旨

マスト細胞は、アレルギー疾患や寄生虫排除に寄与する細胞として広く研究がなされてきた。また、自己免疫疾患などの免疫疾患やがんの発症にも関与していることが明らかにされている。近年、病変部位から離れたマスト細胞が寄生虫排除や慢性アレルギー性皮膚炎の発症に寄与することが報告され、病変部位に局在するマスト細胞に加え病変局所以外のマスト細胞が複合的に関与し、感染防御やアレルギー疾患を引き起こす可能性が示されている。その中でも、食物アレルギーの動物モデルにおいて、脾臓を摘出することによりアレルギーの発症が抑えられることが報告されたことより、アレルギー発症における脾臓の役割に注目が集まっている。しかしながら、その役割についてのいまだほとんど解明されていないのが実情である。

申請者らは *in vitro* での脾臓細胞を T 細胞依存的抗原で刺激を繰り返すと、マスト細胞が誘導されることを見出した。これらのマスト細胞の増殖には T 細胞への抗原刺激が必要なことから、T 細胞応答によって誘導されたマスト細胞を T cell-inducible mast cell (TCMC) と名付けその機能解析を行ってきた。本研究ではこれら TCMC の分化、増殖のメカニズムや機能的特徴を解明するとともに、食物アレルギーの動物モデルを用いて食物アレルギーの発症におけるその役割を明らかにし、食物アレルギーの治療法の開発に向けての知見を得ることを目的とした。

まず、TCMC の誘導に重要な因子を探索するために TCMC が誘導された培養上清中のサイトカインを測定した。その結果、これまでマスト細胞の分化・増殖・生存に重要であることが知られている IL-3 に加え、多量の IFN- γ が検出された。これらのサイトカインに対する中和抗体を培養液に添加したところ、IL-3 を中和した場合、完全に TCMC の誘導が抑制され、また、IFN- γ を中和した場合にも TCMC の誘導が部分的に抑制された。その後の研究から IFN- γ は TCMC の IL3 receptor の発現を上昇させ IL3 への感受性を上げることで TCMC の増殖を増幅させることを明らかにした。これらの結果により、他のマスト細胞とは異なり、TCMC の分化、増殖には IFN- γ が重要な役割を果たしていることが示された。

次に、TCMC の食物アレルギーへの関与を上述した食物アレルギーモデルを用いて検討した。まず、アレルギーの誘導に必要な卵白アルブミンの腹腔投与に伴い脾臓中にマスト細胞が急激に増えること、経口投与により下痢が発症すると脾臓中のマスト細胞は減少、消失し、大腸粘膜にマスト細胞が出現することが分かった。誘導時に IFN- γ に対する中和抗体を投与すると、脾臓内のマスト細胞数が減少し、アレルギー症状が抑制され

た。これらの結果は、IFN- γ は脾臓内でマスト細胞分化に作用し食物アレルギー発症の誘導に関与することを示している。最後に *in vitro* で誘導された TCMC を、脾臓摘出により食物アレルギーの発症が抑えられているマウスに静注移植することにより、アレルギー性下痢が発症することを示した。これらの実験を通じて、申請者は食物アレルギー発症では、脾臓が抗原特異的な T 細胞による病原性マスト細胞を誘導する場となることを示した、これらの研究結果は国際学会でも発表され高く評価された。

これらの研究を通じて得られた知見は、食物アレルギーに対する新たな治療法や薬剤の開発に極めて重要な知見である。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと判定する。