【277】

氏　名（本籍）	栗　田　尚　樹（茨 城 県） （くり　た　なお　き）
学 位 の 種 類	博　　士（医　　学）
学 位 記 番 号	博　甲　第　5091　号
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学 位 論 文 題 目	**Negative regulation of IgA production by the Fc α/μ receptor, an Fc receptor for IgA and IgM** （IgA，IgM に対する Fc 受容体，Fc α/μ 受容体は IgM 産生を抑制性に制御する）

主　査	筑波大学教授	医学博士	住　田　孝　之
副　査	筑波大学教授	理学博士	岡　村　直　道
副　査	筑波大学教授	医学博士	須磨崎　　亮
副　査	筑波大学講師	博士（医学）	大　越　　靖

論 文 の 内 容 の 要 旨

（目的）IgA は生体内で最も多量に産生されている免疫グロブリンである。粘膜面で産生される IgA は毒素や病原体の中和，粘液への病原体の付着，常在細菌叢の炎症性エピトープの発現抑制などの役割を担う。一方で，血清 IgA の機能は未解明の部分も多いが，可溶性抗原への免疫記憶を促進し，またロタウィルス，HIV などある種の病原体に対して感染防御に機能することが報告されている。血清 IgA 産生の主座は骨髄あるいは腸管粘膜固有層など異なった報告があり，議論が分かれている。またマウスでは肝臓に発現している polymeric Ig receptor（polyIgR）を介する胆管から腸管への IgA の輸送が，血清 IgA のクリアランスに重要である。

生体内には種々の IgA に対する受容体が存在する。ヒト肝臓の Kupffer 細胞に発現する Fc α RI（CD89）は腸管から門脈に侵入した IgA-coated bacteria に対して貪食を誘導し，“second line defense”を担う。PolyIgR は粘膜上皮細胞やマウス肝細胞に存在し，粘膜面へ IgA を輸送する。IgM と IgA に対する Fc 受容体である Fc α / μ 受容体（Fc α / μ R）は我々の研究室で同定された分子であり，マウスの免疫細胞上に発現する唯一の IgA 受容体である。それは B 細胞やマクロファージ，濾胞樹状細胞（FDC）に発現している。また脾臓やリンパ節に加えて小腸や虫垂にも多量に発現していることから，全身免疫のみならず，粘膜免疫にも重要な役割を果たしていることが示唆されてきた。

我々は，生体内における Fc α / μ R の機能を解析するため，Fc α / μ R 欠損マウスを作成した。本研究では，腸管に発現する IgA 受容体としての Fc α / μ R の機能に着目し，Fc α / μ R 欠損マウスを用いて Fc α / μ R による IgA 産生調節機構の解析を目的として研究を行った。

（対象と方法）

野生型マウスに対し，定量 PCR 法を用いて各臓器の Fc α / μ R mRNA 量を定量し，免疫組織染色法およびフローサイトメトリー法で Fc α / μ R タンパクの発現局在を同定した。当研究室で作成した Fc α / μ R 欠損マウス（C57BL/6）を用いて，ナイーブ条件下，T 細胞依存性抗原あるいは T 細胞非依存性抗原経口投与条件下，

および抗生物質投与による腸内常在細菌叢除去下で血清，糞便中抗体値を ELISA 法で定量した。血清 IgA クリアランスは, IgA を経静脈投与したのち血清 IgA 濃度を経時的に ELISA で測定することにより解析した。Fc α / μ R 欠損マウスにおける IgA 産生亢進部位を同定するため, 骨髄, 脾臓, 腸間膜リンパ節, パイエル板, 小腸粘膜固有層における IgA 陽性細胞の割合をフローサイトメトリー法で解析した。B 細胞，FDC 各細胞に発現する Fc α / μ R の機能を個別に解析するため, 骨髄キメラマウスを作成し, 血清 IgA 濃度を測定した。Fc α / μ R 欠損マウスにおけるパイエル板の FDC の機能を解析するため，定量 PCR 法を用いてパイエル板 FDC のサイトカイン発現量を解析した。

（結果）

定量 RT-PCR 法により各臓器の Fc α / μ RmRNA を測定したところ, 腸管における発現量が最も多かった。免疫組織染色法およびフローサイトメトリー法で，Fc α / μ R タンパクは小腸パイエル板の FDC と B 細胞で強く染色された。Fc α / μ R ノックアウトマウスを用いた解析では，ナイーブ条件での血清 IgA 濃度，T 細胞依存性抗原あるいは T 細胞非依存性抗原経口投与条件での抗原特異的血清 IgA が野生型マウスに比べて亢進していたが，糞便中 IgA は両者に差はなかった。抗生物質投与により腸内常在細菌叢を除去することで抗原刺激を減弱させると, Fc α / μ R 欠損マウスでの血清 IgA 亢進は消失した。Fc α / μ R 欠損マウスと野生型マウスの血清 IgA クリアランスに差はなかった。また Fc α / μ R 欠損マウスでは，パイエル板，腸間膜リンパ節, 脾臓における IgA 陽性細胞が増加したが, 小腸粘膜固有層の IgA 陽性細胞には差を認めなかった。骨髄キメラマウスを用いた実験では，レシピエントを Fc α / μ R 欠損マウスとしたときにのみ上記表現系を認めた。パイエル板 FDC の BAFF，APRIL，TGF β 1 の発現に差を認めなかった。

（考察）

以上の結果から，Fc α / μ R は腸管に由来する抗原に対する血清 IgA 産生を抑制性に制御していることが示唆された。Fc α / μ R はパイエル板，腸間膜リンパ節の B 細胞，FDC に発現し，それらの臓器における IgA 産生を抑制していると考えられる。また血清 IgA は腸管粘膜固有層における IgA 産生とは独立に制御されている事が示唆された。骨髄キメラの実験から，B 細胞ではなく FDC 上の Fc α / μ R が IgA 産生の抑制には重要であると考えられた。IgA へのクラススイッチを惹起する BAFF，APRIL，TGF β 1 などのサイトカインの産生には差はなく，現在のところ IgA 産生抑制の分子学的機構は明らかではない。

（結論）

パイエル板，腸間膜リンパ節の FDC に発現する Fc α / μ R は，腸管に由来する抗原に対する血清 IgA 産生を抑制性に制御することが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では，IgM と IgA に対する Fc 受容体である Fc α / μ R の生体内での機能を解析することを目的とし，Fc α / μ R 欠損マウスを作成して IgA 産生への影響等を検討した。その結果，Fc α / μ R 分子は，パイエル板，腸間膜リンパ節の B 細胞，FDC に発現していること，各臓器における IgA 産生を抑制していることを明らかにした。IgA 産生抑制の分子機構はまだ不明であるが，Fc α / μ R 分子が IgA 産生制御に係わっていることを初めて解明した研究である。研究成果の一部は国際雑誌に発表され世界的にも高く評価されている。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。