

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 鯉田篤英

主論文 1編

Thymic stromal lymphopoietin contributes to protection of mice from *Strongyloides venezuelensis* infection by CD4⁺ T cell-dependent and -independent pathways.

Biochemical and Biophysical Research Communications (掲載予定)

審査結果の要旨

現在、世界中で10億人以上が蠕虫に感染していると考えられており、その免疫機構を調べることは有益であると考えられる。*Strongyloides venezuelensis* (Sv) は経皮的にげっ歯類に感染し血流に乗って肺へ到達した後、気道、食道を経由して小腸で成虫となり産卵する腸内寄生線虫である。Svに感染した動物は2型免疫応答を誘発し、活性化したII型ヘルパーT細胞(Th2)がサイトカインを産生することで排虫を促す。最近の研究では、上皮細胞由来のサイトカインが2型免疫応答の誘導に寄与することが示されており、その1つにThymic stromal lymphopoietin (TSLP)がある。TSLPは上皮細胞などから産生され、抗原提示細胞を活性化することで2型免疫応答を誘導する。線虫感染におけるTSLPの役割に関する報告はいくつかあるが、Sv感染マウスにおけるTSLPの役割に関する報告はない。申請者は、TSLP受容体欠損マウス(*Crlf2*^{-/-}マウス)を用いてSv感染マウスにおけるTSLPの役割を調べた。

Sv感染後の腸管内の成虫数と糞便1g中の虫卵数(EPG)を調べた結果、*Crlf2*^{-/-}マウスではWTマウスに比べ成虫数もEPGも多く、TSLPはSv感染に対する免疫応答に重要であると考えられた。次に、Svが感染し各臓器を通過する時期において皮膚、肺、小腸で*Tslp*の発現が上昇することを確認し、Svが通過した臓器ではTSLPが誘導されることを明らかにした。さらに、感染後の肺と小腸における虫数を経時的に調べた結果、WTマウスに比べ*Crlf2*^{-/-}マウスの肺では感染3日目ですでに多く、小腸では4、5日目に著しく多かった。このように感染早期から差を認めたことからTSLPはSv感染に対する自然免疫に関与している可能性が示唆された。また、感染後の*Crlf2*^{-/-}マウスの小腸では肥満細胞と好塩基球の活性化マーカーである*Mcpt1*、*Mcpt2*、*Mcpt8*の発現が低いことから、これらの細胞が重要な役割を果たしていることが示唆された。腸粘膜肥満細胞の誘導にTh2細胞が重要であることは知られており、Sv感染後の腸間膜リンパ節細胞のTh2サイトカイン産生能を調べた結果、TSLPは感染後7日目以内という比較的早期のTh2誘導に必要であることがわかった。最後にCD4陽性T細胞を除去した実験では、TSLPはCD4陽性T細胞を介する経路のみでなく、介さない経路でもマウスのSv感染に対する免疫に関与することが示された。

以上が本論文の要旨であり、TSLPはSv感染の初期においてTh2細胞を誘導し肥満細胞を活性化するが、Th2の誘導のみでなくCD4非依存性の経路にも作用しSv感染に対する抵抗性に寄与することを明らかにした点で、医学上価値のある研究と認める。

令和3年4月15日

審査委員 教授	樽野陽幸	Ⓔ
審査委員 教授	中屋隆明	Ⓔ
審査委員 教授	高山浩一	Ⓔ