

氏名	味野典文
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4046 号
学位授与の日付	平成 17 年 6 月 30 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)
学位論文題目	Stable long-term induction of perforin-positive CD8 ⁺ T cells in gut by oral administration of streptococcal preparation OK-432 (OK-432の経口投与によるperforin-positive CD8陽性細胞の安定した発現)
論文審査委員	教授 中山 睿一 教授 保田 立二 助教授 那須 保友

学位論文内容の要旨

perforin は細胞障害性 T 細胞から放出される pore-forming cytotoxic granules として知られ、in vitro の実験では免疫組織である脾臓内の細胞群に perforin を産生することができる前駆細胞の存在が確認されている。近年、消化管免疫系が注目されつつあるが、我々は菌体成分である OK-432 の経口投与で消化管免疫系の賦活が可能かどうかについて perforin 陽性細胞の発現を parameter として検討した。また前駆細胞となる細胞群についても免疫組織学的に検討した。OK-432 の経口投与による臓器別発現分布では、下部小腸・脾臓に強い発現を認めた。その他、腸管膜リンパ節・上部小腸・上部大腸（盲腸近傍）にも発現が認められたものの、胃・下部大腸・肝臓・皮膚には発現が認められなかった。特に小腸では、その粘膜固有層に発現を認めた。perforin 陽性細胞の発現は OK-432 の長期経口投与にても認められ、同様の変化は免疫賦活剤である LPS (lipopolysaccharide) の投与時にも認められた。perforin 陽性細胞と病態との関与について検討する目的で Balb/c マウスと Balb/cB6 イブリードマウスを用い GVHD モデルを作成した。マウス GVHD モデルでも小腸・脾臓において perforin 陽性細胞の発現を認められた。OK-432 を投与したマウスの小腸粘膜の連続切片で抗 perforin 抗体、抗 CD8 (CD8a) 抗体、抗 asialo GM1 抗体を用い免疫組織染色を行った結果より、Perforin 陽性細胞は CD8 陽性と判断された。以上のことより、粘膜固有層に存在する CD8 陽性細胞が種々の刺激によって賦活化され腸管免疫機構の effector site として重要な役割を演じていると推測された。

論文審査結果の要旨

本研究は、溶連菌製剤 OK-432 の経口投与による消化管免疫系の活性化についてマウスを用いて検討したものである。この結果、小腸、脾臓に CD8 陽性、TCR $\alpha\beta$ 、パーフォリン発現細胞の顕著な出現を認めた。この知見は、腸管免疫系における CD8 陽性 T 細胞活性化の意義を明らかにした点で重要であり、価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。