

Title	Identification and characterization of novel gut-associated lymphoid tissues in rat small intestine
Sub Title	ラット小腸における新たな腸管リンパ組織の同定と解析
Author	一松, 収
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.1 (2006. 3) ,p.9-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060302-0009

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Identification and characterization of novel gut-associated lymphoid tissues in rat small intestine

(ラット小腸における新たな腸管リンパ組織の同定と解析)

一 松 収

内容の要旨

腸管には様々な免疫的防御機構が備わっており、腸管免疫装置 (GALT) が腸管の免疫応答を制御していると考えられている。最近、マウス腸管全域の陰窩に相当する粘膜固有層内に新規のリンパ球小集簇、クリプトパッチ (CP) が見出された。CPは未分化なリンパ球集団であり、さらに胸腺外で発達分化する腸管上皮細胞間リンパ球 (IEL) が成熟する局所であることも確認された。

一方で、ヒト成人腸管では未分化リンパ球集簇は、現在まで確認されていない。ラットはマウスやヒトに次いで各種抗体を含めた研究材料の入手が比較的容易であること、また一部のラットIELは胸腺外分化することが示唆されている。そこで、ラットにもマウスCPに相当する組織が存在するか否かを精査した。

ラット小腸粘膜をヘマトキシリンエオジン染色し精査した結果、ラット小腸粘膜にもリンパ球小集簇を見出すことができ、これらのリンパ球小集簇は粘膜固有層の陰窩部分から絨毛の中にまでリンパ球が充填されており、形態学的にLFV (Lymphocyte-filled villi) であった。LFVが未分化リンパ球集簇である可能性を示唆する報告は認められるが、現在までにそれを証明した報告はない。そこでLFVをCPの未分化リンパ球マーカーであるc-kit、IL-7Rに対する抗体で染色したところ、ラットLFVを構成する大部分の細胞はc-kit、IL-7Rを発現し、さらにIgM陽性細胞集簇を含むもの (IgM⁺ LFV) と含まないもの (IgM⁻ LFV) の二種類に分けられた。IgM⁺ LFVはその基底部にIgM陽性Bリンパ球が分布し、これらは腸間膜対側に沿ってほぼ一直線に並んでいた。一方、IgM⁻ LFVは腸管全体にランダムに分布していた。

胎仔～新生仔ラットの腸管粘膜にはパイエル板以外にリンパ球集簇は認められず、生後13日目になってはじめてLFVを見出すことができ、この週齢のLFVはすべてIgM⁻ LFVであった。また、22週齢ラット腸管では、ほとんどのLFVがIgM⁺ LFVであり、これらのIgM⁺ LFVは腸間膜対側のみならず腸管全体に分布していた。さらに22週齢ラットの一部のIgM⁺ LFVはやや大型の細胞が分布している領域があり、この領域はPNA陽性、IgA陽性細胞が分布していた。

今回の研究で、ラットLFVのほとんどの細胞はc-kit、IL-7Rに対する抗体で染まり、ラットLFVはマウスCPと同様、未分化なリンパ球で構成されていることが判明した。さらにB細胞集簇を伴うLFVが存在すること、22週齢のラットにおいて認められる大型の細胞を含むIgM⁺ LFVは、PNA、IgA陽性の胚中心を保持することから、ラットLFVには孤立リンパ小節の特徴を持つものも含まれることが分かった。

論文審査の要旨

マウスにおいてクリプトパッチ (CP) は腸管粘膜内陰窩部に分布する、c-kit陽性IL-7R陽性の未熟なリンパ球の小集積であり、腸管上皮細胞間リンパ球 (IEL) が分化・発達するリンパ装置であることが確認されている。今回の研究において、ラット小腸には、陰窩部のみに限局して分布するリンパ球の存在を認めなかったものの、LFV (Lymphocyte-filled villi) 中のリンパ球のほとんどが、c-kit陽性、IL-7R陽性の未分化リンパ球であることが明らかとなった。またLFVは、IgM陽性のBリンパ球を含むもの (IgM⁺ LFV) と含まないもの (IgM⁻ LFV) とに分類できることが分かった。さらに週齢の進んだラットにおいては、一部のIgM⁺ LFVはPNAおよび抗IgA抗体で染色される胚中心を保持することも分かった。以上より、ラット小腸腸管粘膜には、未分化なリンパ球の小集積が分布していること、また、孤立リンパ小節様組織も認められることが分かり、これらはラットにおいて新たに見いだされた腸管リンパ装置であると考えられた。

審査では、先ずマウスにおけるCPが詳細に分析されていることをふまえて、本研究の新規性について質問があった。腸管粘膜内の未分化なリンパ球の小集積がマウスだけに特異的なものかどうか検討することは重要であり、他の動物種にも存在することが今回の研究で確認できたことは、腸管粘膜内における未分化なリンパ装置の普遍性につながり得る点で新規性があると回答された。方法論として、いかにしてラットのLFVの総個数を数えたか質問がなされた。腸管全長にわたり、新鮮凍結ブロックを作成し、さらに連続薄切切片にて個数をカウントしたと回答がなされた。また、今回ラットで認められたリンパ球の小集積をヌードラットにおいても検索したかどうか質問がなされた。ヌードラットにもこの未熟なリンパ球の小集積が認められることから、これは胸腺非依存性に発達したリンパ組織であると考えられると回答された。さらに、腸間膜対側にIgM⁺ LFVが並んで分布している理由について質問がなされた。マウスの孤立リンパ小節やパイエル板は、腸間膜対側に並んで分布しているので、おそらく関連性があるのであろうが、今後の検討課題であると回答された。最後に、本研究の今後の方向性について質問がなされた。今回の研究は免疫組織化学的に検討を行ったものであり、今後、GFPラットの骨髓移植モデルで、LFVからIELが分布していくかどうかを解析したいと回答された。これについて、生理的な役割はもちろん重要であるが、それにとどまらず、小腸移植時や、Bacterial translocation時に、これらのリンパ組織がどう病態に関連するかなど、臨床的意義を追究する必要があるとの指摘を受けた。

以上のように、本研究は今後さらに検討すべき点はあるものの、ラットにおける新たなリンパ装置を免疫組織学的に明らかにした点で意義のある研究と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 日比 紀文
外科学 北島 政樹 微生物学・免疫学 小安 重夫
病理学 岡田 保典

学力確認担当者：

審査委員長：北島 政樹

試問日：平成17年12月27日