

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (医歯薬学 I)



## 研究課題名 顎顔面免疫と生殖器免疫のクロストーク

東京大学・医科学研究所・教授

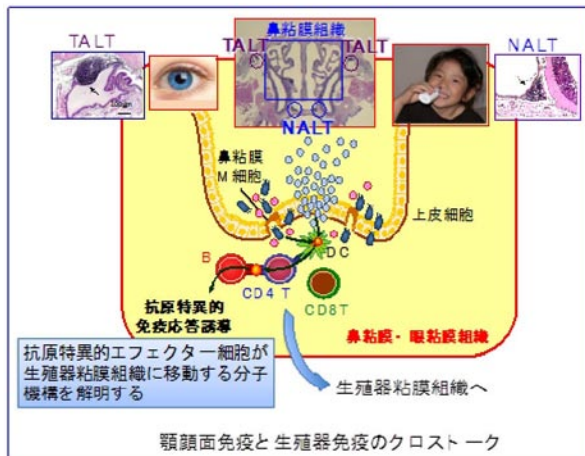
きよの ひろし  
清野 宏

研究分野：医歯薬学

キーワード：粘膜免疫

### 【研究の背景・目的】

一個所の粘膜関連リンパ組織に抗原投与することで遠隔の粘膜面に抗原特異的免疫応答が誘導されることは現象論として知られているものの、その分子・細胞機構については不明であった。近年、パイエル板において誘導される抗原特異的免疫担当細胞の腸管粘膜指向性決定分子群が同定されたが、経鼻免疫および経眼免疫によって誘導される抗原特異的免疫担当細胞の腔粘膜組織指向性を決定する分子機構については未だ不明である。そこで、当研究室で同定しその組織形成分子・細胞機構を明らかにしてきた鼻咽頭関連リンパ組織(NALT)と涙道関連リンパ組織(TALT)を介して、抗原の経鼻免疫および経眼免疫によって遠隔の腔粘膜において抗原特異的免疫応答が誘導される分子・細胞機構を明らかにすることを目的とし、腔粘膜感染防御に必須であるエフェクターメモリーCD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T細胞および抗原特異的IgA<sup>+</sup>B細胞の誘導組織から腔粘膜組織への移動および局在の制御機構について解析する。そしてそれらの知見を利用した性感染症に対する新世代粘膜ワクチンの開発への基盤研究遂行を目指す。



### 【研究の方法】

本研究では、抗原の経鼻・経眼免疫により誘導される抗原特異的IgA産生細胞およびエフェクターT細胞の腔粘膜組織指向性獲得分子機構について解明する。特に、1) マクロ蛍光イメージング法による投与された抗原の局在解析 2) 抗原特異的IgA産生細胞およびエフェクターT細胞の細胞移動制御分子の同定 3) DNAマイクロアレイ法および培養上清のFPLC解析による樹状細胞が発現していると予測される腔粘膜組織指向性誘

導・制御分子の同定 4) NALT欠損マウスを用いたNALT非依存的鼻粘膜M細胞を介した抗原取り込みとM細胞直下の粘膜組織に局在する樹状細胞による抗原提示の腔粘膜指向性獲得機構における重要性についての解析を遂行する。

### 【期待される成果と意義】

子宮頸癌の原因となるヒトパピローマウイルスのワクチンは、高い予防効果が実証されているが、HSV-2やHIVによる性感染症に対する予防ワクチンは存在せず、抗原特異的抗体産生応答と細胞性免疫応答の両方を効率的に誘導するワクチンの開発が望まれている。経鼻・経眼投与された抗原に対する抗原特異的免疫応答が遠隔の粘膜組織である腔粘膜組織において誘導されるが、その誘導機構については不明である。本研究課題では、経鼻・経眼投与された抗原に対する各種特異的エフェクター細胞が、どのような分子機構によって腔粘膜指向性を獲得するのか、その誘導機構や誘導組織の解析も含めて詳細な研究を遂行する。本研究は、世界的に存在が認められているが現象論にとどまっている粘膜免疫循環帰巣経路の分子機構の解明という学問的な課題として意義があり、さらに現時点では予防法がない現状が問題となっているウイルス感染による性感染症に対する効果的なワクチンを開発する基盤研究としても期待され、社会医学的に貢献度の高い研究と位置付けられる。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Fukuyama S, Hiroi T, Yokota Y *et al.* Initiation of NALT organogenesis is independent of the IL-7R, LTbetaR, and NIK signaling pathways but requires the Id2 gene and CD3(-)CD4(+)CD45(+) cells. *Immunity*. 17(1):31-40. 2002

Nagatake T, Fukuyama S, Kim DY *et al.* Id2-, RORgammaT-, and LTbetaR-independent initiation of lymphoid organogenesis in ocular immunity. *J Exp Med*. 206(11):2351-64. 2009

### 【研究期間と研究経費】

平成23年度－27年度  
165,200千円

### 【ホームページ等】

[http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/EnMen/index\\_j.html](http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/EnMen/index_j.html)