



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Histological study of the mucosal immune system in the gastrointestinal tracts of animals
Author(s)	RUBEL, Md.Zahir Uddin
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第16658号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16658
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98268
Type	doctoral thesis
File Information	Rubel_Md.ZahirUddin_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨
Abstract of the dissertation

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：Md. Zahir Uddin Rubel
Name

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

Histological study of the mucosal immune system
in the gastrointestinal tracts of animals
(動物の消化管にみられる粘膜免疫系の組織学的研究)

消化管は、食事や腸内細菌をはじめとする多様な外来抗原に常時さらされ、それらの侵入門戸として機能する。脊椎動物はこれに対抗するため、口腔から直腸に至る粘膜に物理的な上皮バリアを構築するとともに、免疫細胞を配備することで粘膜免疫を発達させている。一方で、これらの粘膜関連リンパ組織（MALT）における免疫応答が過剰となると、咽頭炎や炎症性腸疾患などを引き起こす可能性がある。しかし近年、この粘膜免疫機構を応用した感染症予防やアレルギー治療を目的とする粘膜ワクチンや免疫療法の開発が、ヒトおよび獣医療分野において活発に進められている。

本研究では、外界と接する肛門と連続する直腸に注目し、そこに形成される直腸 MALT（RMALT）の形態学的発達を明らかにすることを目的とした。直腸は医療・獣医療への応用可能性が高いと考えられる一方で、RMALT の組織構成や炎症病態における役割に関する知見は未だ乏しい。そこで本研究では、将来的な産業動物への応用も視野に入れ、モデル動物としてマウスおよびニワトリを用いて、RMALT の発達機構およびその形態学的・汎動物学的特徴の解明を試みた。

第 1 章では、直腸局所の免疫が全身の免疫状態を反映するかを検討するため、全身性自己免疫疾患モデルである雄性の MRL/MpJ-*Fas^{lpr/lpr}*（Lpr）マウスを用いた。形態学的解析の結果、RMALT は粘膜固有層から粘膜下組織にかけて分布し、Lpr マウスでは健常対照群である MRL/MpJ（MpJ）マウスと比較して、肛門に近接して発達し、その大きさおよび数が有意に増加していた。RMALT は、一般的な MALT と同様に、CD3⁺T 細胞、

B220⁺B 細胞、IBA-1⁺マクロファージ、PNA⁺高内皮細静脈 (HEV) から構成されていた。Lpr マウスでは RMALT 内の Ki67⁺増殖細胞が増加しており、特に CD4⁺/CD8⁺T 細胞および IBA-1⁺マクロファージの割合が高かった。さらに、分子発現解析により、T 細胞と B 細胞の誘導に関わる *Cxcl9-Cxcr3* 軸および *Cxcl13-Cxcr5* 軸の活性化が示唆された。加えて、Lpr マウスでは RMALT 直上の粘膜上皮において、GP2⁺M 細胞の増加も確認された。以上より、全身性の自己免疫異常は RMALT の形態的特徴を変化させ、直腸局所における炎症病態の形成・増悪に関与することが示唆された。

第 2 章では、免疫機能が性ホルモンおよび性染色体により修飾されることに着目し、RMALT の発達における性差を検討した。健常マウス C57BL/6N (B6) の雌雄を比較したところ、雄では RMALT が雌よりも肛門近傍に形成されていた一方で、そのサイズは雌で有意に大きかった。細胞構成は第 1 章の MRL および Lpr マウスと類似していたが、Ki67⁺増殖細胞、CD4⁺/CD8⁺T 細胞、PNA⁺HEV はいずれも雌の方が高密度に分布し、*Cxcl13* の発現も雌で高かった。一般に、エストロゲンは免疫活性を正に、アンドロゲンは負に制御するとされ、加えて雌では肛門近傍に外陰部が存在することから、性ホルモンおよび解剖学的性差が RMALT の発達に影響を与えている可能性が示された。これらの結果から、RMALT の発達は全身免疫状態および性特異的要因によって誘導され、特に T 細胞の増殖を伴う形で進行することが示唆された。

第 3 章では、他の脊椎動物であるニワトリにおける RMALT の存在とその発達について解析を行った。鳥類は哺乳類と同様に MALT を形成するが、ファブリキウス嚢や盲腸扁桃など、鳥類特有の免疫組織も備えている。本研究において、ニワトリでもマウスと同様に RMALT が形成されることを明らかにした。雌雄の成長過程とともに形態学的に解析したところ、1 日齢では粘膜固有層および粘膜下組織に散在性リンパ組織が観察され、1 か月齢以降にはリンパ小節が形成されていた。構成細胞としては、CD3⁺T 細胞、Bu-1⁺B 細胞、MHCII⁺抗原提示細胞、KUL01⁺マクロファージ/樹状細胞が含まれていた。さらに、RMALT は雌でより大きく、CD3⁺T 細胞の増殖も顕著であった。また、雌雄ともに 1 日齢から T 細胞は他の免疫細胞よりも多く RMALT に存在していた。RMALT 直上の濾胞関連上皮では、Jacalin-CSF1R⁺の M 細胞様細胞が加齢に伴って増加し、他の直腸粘膜上皮と比較して杯細胞は少なかった。以上より、ニワトリの RMALT は成長とともに発達し、マウスと同様に雌で顕著に発達し、T 細胞の増殖を伴うことが示された。これらの結果から、

マウスとニワトリの両者において、性差に関わる共通の RMALT 発達機構の存在が示唆された。

本論文では、マウスおよびニワトリの直腸組織における RMALT の形態学的特徴を明らかにした。RMALT は両者に共通して直腸局所の免疫バリアとして機能し、全身性自己免疫異常、加齢に伴う成熟、および雌の生理的環境によりその発達が促進されることが示された。直腸における疾患メカニズムの解明や粘膜ワクチン開発において、性差を考慮することの重要性が示された。RMALT に関する本研究の新たな基礎的知見は、直腸局所の免疫状態や病態機構の理解に資するとともに、哺乳類および鳥類における粘膜免疫を応用した治療・予防法の発展に貢献するものと考えられる。