



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Histological study of the mucosal immune system in the gastrointestinal tracts of animals
Author(s)	RUBEL, Md.Zahir Uddin
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。
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_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：Rubel Md. Zahir Uddin

審査委員	主査	教授	木村	享史
	副査	教授	滝口	満喜
	副査	教授	市居	修
	副査	准教授	村田	史郎

学位論文題名

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、消化管粘膜に物理的な上皮バリアを形成し、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、これら粘膜関連リンパ組織（MALT）の免疫応答が過剰になると、炎症性疾患を引き起こす可能性がある。しかし近年では、この粘膜免疫を応用した粘膜ワクチン等の開発が、ヒトおよび獣医療分野で精力的に進められている。本研究では、外界と接する肛門と連続する直腸に着目し、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。特に、RMALT の組織構成や炎症病態における役割に注目し、マウスおよびニワトリをモデル動物として用い、発達機構と形態学的特徴の解明を試みた。

第 1 章では、全身免疫状態が直腸局所免疫に与える影響を検討するため、全身性自己免疫疾患モデルである雄性 MRL/MpJ-*Fas*^{*lpr/lpr*}（Lpr）マウスを解析した。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 MRL/MpJ（MpJ）マウスと比較して、肛門に近接して発達し、その大きさと数が有意に増加していた。構成細胞は、CD3⁺ T 細胞、B220⁺ B 細胞、IBA-1⁺マクロファージ、PNAd⁺高内皮細静脈（HEV）であり、一般的な MALT と共通していた。Lpr マウスでは、Ki67⁺細胞が増加し、特に CD4⁺/CD8⁺ T 細胞や IBA-1⁺マクロファージの割合も高かった。分子発現解析では、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。また、Lpr マウスでは RMALT 直上の粘膜上皮において、GP2⁺ M 細胞が増加していた。以上より、全身性自己免疫異常は RMALT の構造を変化させ、直腸局所での炎症病態の形成・増悪に関与することが示唆された。

第2章では、免疫機能が性により修飾される点に着目し、RMALT 発達の性差を解析した。健常マウス C57BL/6N (B6) の雌雄を比較した結果、雄では RMALT が雌よりも肛門近傍に形成され、雌で有意に大きかった。細胞構成は第1章と同様であったが、Ki67⁺細胞、CD4⁺/CD8⁺ T 細胞、PNAd⁺ HEV はいずれも雌で高密度に分布し、*Cxcl13* の発現も雌で高かった。一般的に、エストロゲンは免疫活性を促進し、アンドロゲンは抑制する。加えて、雌では肛門近傍に外陰部が存在するため、性ホルモンと解剖学的性差が RMALT の発達に影響を与えている可能性が示された。これらの結果は、RMALT の発達が全身免疫状態および性特異的因子によって誘導され、特に T 細胞の増殖を伴って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 の存在とその発達を解析した。鳥類も哺乳類同様に MALT を形成するが、ファブリキウス嚢や盲腸扁桃など特有の免疫組織も備える。雌雄の発育段階とともに形態学的に解析した結果、ニワトリも RMALT を有し、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。RMALT は雌でより大きく、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発達し、T 細胞の増殖を伴うことが示された。また、マウスとニワトリの両者において、性差に関連した 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における RMALT の形態学的特徴を明らかにした。RMALT は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。また、直腸の疾患メカニズム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、哺乳類や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。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Rubel Md. Zahir Uddin 氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第10条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。