



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Cross-species morphological study on the mucosal immune system in the head of animals
Author(s)	平石, 真也
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16951号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16951
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99796
Type	doctoral thesis
File Information	Masaya_Hiraishi_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：平 石 真 也

Name

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

Cross-species morphological study on the mucosal immune system
in the head of animals

（頭部粘膜免疫機構に関する動物種を横断した形態学的研究）

動物の口腔、眼や鼻に分布する頭部粘膜は、粘膜上皮とその下層に発達する粘膜関連リンパ組織（MALT）が機能的かつ構造的に連携することで、粘膜免疫システムを形成する。粘膜上皮は異物に対する物理的バリアとして機能するとともに、抗原を取り込み、MALT による特異的抗体の産生を誘導することで、局所の免疫バリアを担う。頭部 MALT へのアプローチは、消化管などに存在する MALT と比べて容易であるため、動物およびヒトの頭部 MALT を標的とした粘膜ワクチンの開発が進められている。一方、頭部粘膜は外部環境や全身免疫などの外的・内的因子の影響を受けやすく、これらによる粘膜免疫機構の変容は、組織障害や易感染性をもたらす要因となり得る。重要なことに、扁桃に代表されるように、MALT の形態および機能には顕著な動物種差が存在する。そこで本研究では、比較解剖学的視点から粘膜免疫機構を理解し、獣医療およびヒト医療への応用に資する基礎知見を得ることを目的とした。頭部、特に眼球付属器および鼻腔における粘膜免疫の動物種特異性を明らかにし、疾患モデル動物を用いて病態時における形態機能変化を精査した。

第 1 章では、眼周囲 MALT に関する知見が乏しいネコに着目し、若齢および胎子個体の結膜や涙道における MALT の局在を精査した。CT 解析により、若齢個体の涙道は涙小管、涙囊および鼻涙管から構成され、涙小管が第三眼瞼に接する位置に開口することを観察した。連続切片を用いた組織学的解析により、涙道 MALT（LDALT）を網羅的に探索したところ、若齢個体 4 例中 1 例においてのみ、小さなリンパ球集簇が認められた。一方、結膜 MALT（CALT）は全例の第三眼瞼眼球側において顕著に発達した。この第三眼瞼 CALT は胚中心を形成し、主として CD20⁺ B 細胞および CD3⁺ T 細胞から構成されて、少数の CD20⁺CD3⁺ 細胞も観察された。胎子個体において、LDALT や CALT はいずれも発達しなかった。以上より、ネコの眼周囲組織では、LDALT の発達は限定的であり、涙道の流入口に連続する結膜領域に CALT を集約的に配置することが明らかとなった。この発達した第三眼瞼 CALT はネコにおける眼局所免疫の主軸を担うと考えられ、若齢ネコで頻発する感染性結膜炎との関連性を考察した。

第2章では、外因性の頭部粘膜刺激因子として暑熱ストレス（HS）に着目した。HSは粘膜上皮のバリア機能破綻やMALTの細胞構成異常を誘導し得る。そこで、畜産現場においてHSおよび眼感染症が問題となるヒツジをモデル動物とし、HSが全身状態および頭部粘膜に与える影響を解析した。2週間のHSを受けた個体（HS群）では、常温下の個体（TN群）と比べ、体温や呼吸数が有意に高値を、血中グロブリン量が有意に低値を示した。また眼、鼻、口および回腸から採取したスワブのうち、HS群の眼表面IgA濃度はTN群よりも有意に高値だった。形態学的解析において、IgA⁺細胞は結膜上皮およびその下層に観察されたが、CALTの形態や免疫関連遺伝子の発現量に群間差はなかった。一方、HS群の結膜上皮では、IgAの上皮内輸送を担う多量体免疫グロブリンレセプター（pIgR）の発現が増加傾向を、その結膜上皮表層では、タイトジャンクション構成因子ZO-1が部分的に低発現を示した。HS群の結膜ではp53の遺伝子発現量が有意に増加した。p53発現細胞は結膜上皮やCALT内に認められたが、各部位におけるアポトーシスの定量値に群間差はなかった。以上より、2週間のHSを受けたヒツジでは、全身生理指標および結膜上皮形態が変化した一方、CALTの形態機能は維持されることが示された。他の粘膜と比べて、ヒツジの結膜はHSに対して鋭敏に反応し、pIgRを介したIgAの分泌誘導や、細胞死を伴わないp53の発現亢進は、HS環境下における眼局所免疫システムの早期応答または恒常性維持機構を反映している可能性を考えた。

第3章では、内因性の頭部刺激因子として免疫状態の異常に着目し、全身性自己免疫疾患モデルであるMRL/MpJ *Fas^{lpr/lpr}*（Lpr）マウスの頭部粘膜を精査した。連続切片を用いた三次元再構築像の観察により、Lprマウスおよびその野生型対照群MRL/MpJ（MpJ）マウスはともにLDALTと鼻咽頭MALT（NALT）を形成していた。これは、マウスではCALTや扁桃が未発達である一方、LDALTおよびNALTが発達するという既報の知見と一致していた。一方、Lprマウスでは、MpJマウスと比べてLDALTおよびNALTの数が増加する傾向を示し、NALTの体積および増殖細胞数は有意に高値だった。また、B220⁺ B細胞、CD3⁺ T細胞、IBA1⁺ マクロファージといった構成細胞比率に群間差はなかったが、Lprマウスの各MALTを覆う上皮、特に鼻粘膜上皮において、線毛の欠損や杯細胞の増加が観察された。さらに、一部のLprマウスでは、涙道背側に位置する骨孔が拡大し、同部位を介して骨髓とLDALTが直接連絡していた。以上、LprマウスではNALTやLDALTが顕著に発達しており、自己免疫疾患、粘膜上皮およびMALTの三者が相互に影響し合う複雑な病態クロストークの存在が示唆された。

結論として、本研究はネコ、ヒツジおよびマウスを用いて、頭部粘膜免疫系が示す多様な形態学的特徴を明らかにした。特に、眼周囲MALTの局在は動物種によって顕著に異なり、その差異は第三眼瞼など周辺組織の解剖学的特徴や、結膜炎などの免疫関連疾患における動物種特異的な病態形成と密接に関連する可能性を考えた。さらに頭部粘膜免疫は、HSや自己免疫疾患といった外的・内的刺激に対して鋭敏に応答し、その恒常性維持や病態の増悪・修飾と関連することが示された。本研究で得られた頭部粘膜免疫に関する新たな基礎的知見は、動物における粘膜免疫機構およびその病態の理解に繋がるものである。本研究の汎動物学的視点に基づく成果は、伴侶動物および畜産動物からヒトに至るまで、幅広い生物種における免疫関連疾患の臨床および予防医学的対策の発展に寄与する。