

推奨研究

動物の腸管付属リンパ組織の形態と機能

保田昌宏

宮崎大学農学部獣医解剖学講座

(〒889-2192 宮崎市学園木花台西1-1)

TEL/FAX : 0985-58-7264

E-mail: yasudaja@cc.miyazaki-u.ac.jp

【はじめに】

獣医学は多種多様な動物が対象であり、実験動物として良く用いられるマウスなどで得られた結果がそのまま演繹できるとは限らない。例えば、マウスでは骨髄がB細胞の一次リンパ器官であり、ここで遺伝子組換えによってB細胞レセプター(この可変領域で抗原を認識する)の初期多様性が産生される。さらに、マウスの腸管には集合リンパ小節(パイエル板)が存在するが、ここは局所免疫を担う二次リンパ器官である。いっぽう、ニワトリ、ウサギ、ウシ、ヒツジやブタなど獣医療が対象とする多くの動物では腸管付属リンパ組織であるファブリキウス嚢、パイエル板や虫垂に形成されるリンパ濾胞内でB細胞レセプターの初期多様性が産生されており、これらの腸管付属リンパ組織がB細胞の一次リンパ器官とされている。さらに、このような動物の腸管には局所免疫を担う二次リンパ器官であるパイエル板や盲腸扁桃なども存在しているので、いささか話が複雑となり混乱をきたしているように思われる。そこで本稿では、子ウシや子ヒツジを中心に動物種差を比較しながら腸管に付属したB細胞一次リンパ器官と二次リンパ器官の類似点や相違点を整理し、それらの機能について概説したい。

【一次リンパ器官とB細胞レセプターの多様性産生機構の違い】

B細胞レセプターは軽鎖と重鎖から構成されており細胞表面に発現している。それぞれが可変領域と定常域と呼ばれる部位で構成されており、抗原の認識は可変領域で行われる。つまり可変領域の多様性を多く産生できる動物が、より多くの抗原を認識できることになる。各動物種間のB細胞一次リンパ器官とレセプターの多様性産生機構を表1にまとめた。B細胞の一次リンパ器官が骨髄であるヒトやマウスなどでは、B細胞レセプターの多様性産生は、抗体遺伝子断片の組換えによって行われる[1]。つまり、その動物が持っている可変領域をコードする機能的な抗体遺伝子断片の数が多ければ多いほど、遺伝子組換えで作られる多様性は増加する。いっぽう、獣医療が対象とする多くの動物種では、ヒトやマウスに比べ遺伝子組換えではそれほど多様性の産生ができないようである。これらの動物では回腸パイエル板、ファブリキウス嚢や虫垂などの腸管付属リンパ組織で遺伝子変換や体細胞突然変異を使って多様性を産生している。その典型例がニワトリであろう(図1 a)、ニワトリB細胞の機能的なV遺伝子断片は軽鎖も重鎖も一つずつしかない[2, 3]。つまり遺伝子断片の組換えでは多様性をほとんど産生できないことになる。さらにウシ(図1 b)、ヒツジ、ブタやウサギ(図1 c)などでも重鎖お

よび軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片数が非常に少ないかあるいは組換えで使われる遺伝子断片が制限されていることが明らかになっている [4-7]。これらの動物では胚あるいは胎生期に卵黄嚢、肝臓あるいは脾臓でB細胞レセプター遺伝子断片の組換えが起こり、レセプターを細胞表面に発現したB細胞が観察される。表1に示したように、このB細胞はニワトリではファブリキウス嚢、ウシ、ヒツジやブタ

では回腸パイエル板、ウサギでは虫垂の濾胞原基へ移入し、分裂増殖しながらリンパ濾胞を形成する。その過程で遺伝子変換や体細胞突然変異という機構を用いて初期多様性を産生する。要するに、これらの動物の初期多様性産生にはリンパ濾胞という環境が必要であり、リンパ濾胞の形成が腸管に付属した組織で起こり、その場がB細胞一次リンパ器官となっている。

表1 B細胞一次リンパ器官とB細胞レセプター多様性産生機構の動物種差

動物種	一次リンパ器官	多様性産生機構
マウス	骨髄	遺伝子組換え
ヒト	骨髄	遺伝子組換え
ウシ	回腸パイエル板	遺伝子変換あるいは体細胞突然変異
ヒツジ	回腸パイエル板	体細胞突然変異
ブタ	回腸パイエル板	体細胞突然変異
ニワトリ	ファブリキウス嚢	遺伝子変換
ウサギ	虫垂	遺伝子変換

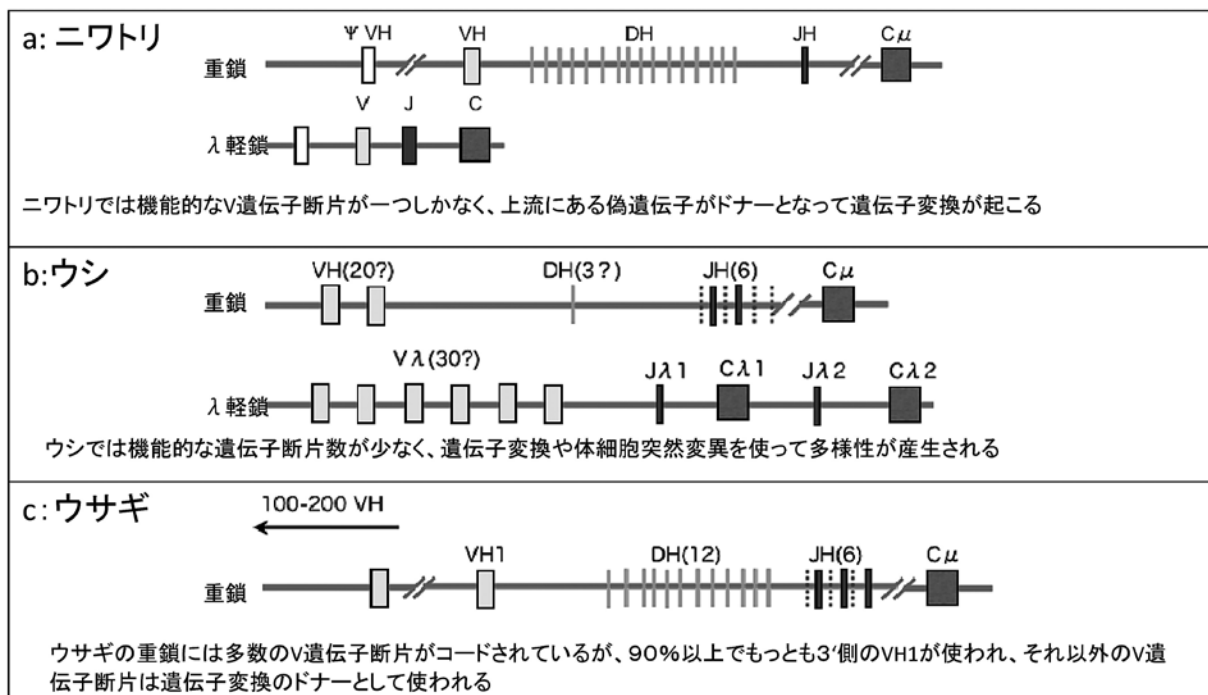


図1 代表的な動物の生殖細胞系列上の抗体遺伝子断片の数と位置 (破線は非機能的なJ鎖)

【腸管付属リンパ組織の個体発生】

各動物種間で腸管付属リンパ組織が形成される時期、その大きさや数を比較した(表2) [8, 9]。マウスでは出生後に二次リンパ器官であるパイエル板が形成される。いっぽう、ニワトリでは孵卵13日目頃までにファブリキウス嚢に濾胞形成が起こり、孵化直前には約10,000個のリンパ濾胞が観察される。ニワトリ腸管にも二次リンパ器官として盲腸扁桃やパイエル板にリンパ濾胞が形成されるが、それは孵化後のことである。つまり、B細胞の一次リンパ器官であるファブリキウス嚢が形成された後、B細胞が末梢組織へ播種し二次リンパ器官のリンパ濾胞形成が始まる。さてウシやヒツジなどのパイエル板は、形態的および機能的に2種類に分類することができる。肉眼解剖写真の図2a中に四角で囲ったように、一つは回腸領域にある非常に大きいパイエル板でその全長は1.5~2 mにもおよび、ここには約100,000個のリンパ濾胞が存在し、B細胞の一次リンパ器官と考えられている。もう一つは楕円で囲ったようなパッチ状のパイエル板であり、小腸全域に散在的に25~40個認められ、局所免疫を担う二次リンパ器官であるとされている。さらに、回腸パイエル板はT細胞が分化成熟する一次リンパ器官である胸腺などと同様に性成熟に伴って退縮するが、空腸パイエル板は一生機能する。それでは、組織学的に両パイエル板の構造に違いはあるのだろうか? 両パイエル板の組織写真を図2bおよび2cに示した[9-12]。回腸パイエル板(図2b)は生後3ヶ月齢頃に最大となり、そこには長楕円形のリンパ濾胞が密在するとともに非常に狭小な濾胞間T細胞領域で構成されている。いっぽう、同じ月齢の空腸パイエル板(図2c)は瓜実状のリンパ濾胞が散在的に配列し、その間を広い濾胞間T細胞領域が占めている。さらに、リンパ濾胞を構成する細胞の違いはヘルパーT細胞の有無である。空腸パイエル

板のリンパ濾胞には多数のヘルパーT細胞が局在し(濾胞構成細胞の約20~30%)、成熟型B細胞レセプターであるIgGやIgAのmRNAを発現している細胞が同時に観察される [10, 12]。これは、濾胞内でB細胞とT細胞の相互作用の結果、Igのクラススイッチや記憶細胞の誘導などB細胞の分化成熟が起こった結果と考えられる。いっぽう、回腸パイエル板のリンパ濾胞にはヘルパーT細胞がほとんど観察されず(濾胞構成細胞の1%未満)、IgGやIgAのmRNAもほとんど検出されない [10, 12]。出生後の子ウシや子ヒツジの両パイエル板を比較すると、このような形態的および機能的な差が観察される。それでは、両パイエル板に観察されるこのような差は個体発生のいつ頃出現するのであろうか? 両パイエル板の個体発生を観察すると非常に興味深い現象が観察される。ニワトリで前述したように、一般的にはまず一次リンパ器官が形成され、その後二次リンパ器官が形成されるのであるが、ウシやヒツジなどでは胎生中期にまず二次リンパ器官であるはずの空腸パイエル板の形成が始まり、次いで胎生末期に一次リンパ器官である回腸パイエル板が形成される。つまり、二次リンパ器官と考えられている組織の形成が先で、一次リンパ器官の形成が後に起こることが明らかになっている。そこで、先ほどのリンパ濾胞内におけるヘルパーT細胞、IgGやIgAのmRNAの局在や発現を指標にし、両パイエル板のリンパ濾胞を構成する細胞の違いについて個体発生を追って解析した [11]。まず胎生期では両パイエル板リンパ濾胞内にこれらの陽性細胞あるいは発現細胞が観察されることはほとんど無かった。しかしながら出生後約1ヶ月を境にして、空腸パイエル板のリンパ濾胞にはこれらの細胞が観察されるようになるが、回腸パイエル板のリンパ濾胞ではほとんど観察されなかった。つまり、両パイエル板を構成するリンパ濾胞の機能的な差は出生後

約1ヶ月を境に出現し、空腸パイエル板は二次リンパ器官へ機能的に成熟していくと考えられた。これらの結果から、胎生期の両パイエル板リンパ濾胞は一次あるいは二次の区別が無く初期多様性を産生する場ではないかという仮説を立てることができよう。また系統発生的には、多くの動物種で胚あるいは胎生期に一次リンパ器官が形成されることから、この器官の形成には外来抗原が必要でないと考えられている。しかしながら、ウサギの一次リンパ器官である虫垂やパイエル板は出生後に形成されるが、この器官形成には、腸内細菌などの外来抗原が重要であることが明らかにされており、さらに加齢とともに胚中心が形成されるようになり、一次リンパ器官から二次リンパ器官へと変化することも知られている。

[一次および二次リンパ器官リンパ濾胞で産生されるB細胞レセプターの多様性の違い]

ニワトリファブリキウス囊のリンパ濾胞はオリゴクローナルなB細胞で構成されている

[13]。つまり濾胞発生初期に数個のB細胞が移入し、このB細胞が分裂増殖し濾胞を形成する過程で、遺伝子変換を使って初期多様性を産生する。いっぽうニワトリ盲腸扁桃やパイエル板などのリンパ濾胞を構成するB細胞は、ファブリキウス囊のそれよりポリクローナルな様であるが、その組織構造からリンパ濾胞を物理的に単離して解析することはこれまでは困難であった。しかし近年、レーザーマイクロダイセクション法が普及してきており、それを用いれば詳細な解析ができるであろう。さて、著者らは二次リンパ器官のニワトリ脾臓に形成される胚中心が動脈の分岐部に形成されることを利用して、それを物理的に単離した後にIg軽鎖の可変領域を解析した。その結果、胚中心形成初期にはポリクローナルなB細胞で構成され、遺伝子変換が主に多様性産生に使われていること、しかしながら後期になると胚中心はオリゴクローナルなB細胞で構成される様になり体細胞突然変異が主に蓄積することが明らかになった [14]。この胚中心B細胞の解析から、免疫応答の初期

表2 動物種間における腸管付属リンパ組織の大きさと部位の違い

動物種	パイエル板の数		リンパ濾胞の数		回腸パイエル板の割合 (%)	出生前に組織形成
	回腸	空腸	回腸	空腸		
ウシ、ヒツジ、ヤギ	1 (1.5~2m)	25~40	100,000	10,000	90	あり
ブタ	1 (1~1.5m)	14~27	78,000	9,000	90	あり
イヌ	1 (0.2~0.3m)	26~29	ND	ND	80	あり
ニワトリ		数個	ファブリキウス囊が一次リンパ器官			あり
ウサギ		数個	虫垂が一次リンパ器官			なし
マウス		6~12	40~57			なし

ND: Not data reported

Griebel P and Hein W. Immunol Today 1996, Yasuda M. et. al. Vet Res 2006



図2 子ウシのパイエル板の肉眼解剖および組織写真
 a: 子ウシのパイエル板、楕円で囲んだのが空腸パイエル板、四角で囲んだのが回腸パイエル板。
 回腸パイエル板 (b) および空腸パイエル板 (c) の組織写真。

には多様性をより広げる方向に変異が入り、後期には抗原に高い親和性を持つB細胞の産生を高めるように変異が入っていた。つまり免疫応答の時期によって、B細胞の多様性産生機構と選択圧に変化があることが明らかになった。

さて前述したように、ウシやヒツジでは胎生中期にまず二次リンパ器官である空腸パイエル板の形成が始まり、胎生後期になって一次リンパ器官である回腸パイエル板の形成が起こる。さらに出生後、空腸パイエル板が二次リンパ器官として機能的に成熟するのに約1ヶ月要する。そこで以下の二つの仮説を立て、それらを検証することにした。(1)胎生期には空腸および回腸パイエル板の両方のリンパ濾胞内でB細胞の初期多様性を産生しているのではないかと。言い換えると、胎生期には、一次と二次リンパ

器官の区別なく多様性産生の場合ではないか？

(2)出生後に両パイエルが機能的に成熟分化した後は、それぞれのリンパ濾胞内で産生されている多様性に質的かつ量的な変化が起こっているのではないかと。これらの仮説検証のための実験は、比較的良く抗体遺伝子断片の研究が進んでいるヒツジをモデル動物にし、胎生期から生後2ヶ月齢までのヒツジ両パイエル板からリンパ濾胞を顕微鏡下で単離し、B細胞セレブターのIgλ軽鎖的可変領域を解析することで実施した。その結果、(1)胎齢120~135日の胎子回腸パイエル板リンパ濾胞はオリゴクローナルなB細胞で構成されていた。(2)濾胞内には1つあるいは2つ程度のドミナントな(濾胞内で主要となる)B細胞が存在した。(3)いっぽう、胎生期の空腸パイエル板リンパ濾胞はよりポリ

クローナルなB細胞で構成されていた。(4)そして、両パイエル板リンパ濾胞内B細胞のλ軽鎖の可変領域には胎齢120日より胎齢135日の方が体細胞突然変異の蓄積が多く起こっていることが明らかとなった。さらに、両パイエル板B細胞に蓄積されている体細胞突然変異数には差がなかった。よって、胎生期の両パイエル板ともB細胞の多様性産生のものであることが明らかになった。次に、(5)出生後には両パイエル板のB細胞レセプターには体細胞突然変異がさらに蓄積していた。(6)回腸パイエル板のリンパ濾胞はオリゴクローナルなB細胞で構成されているが、空腸パイエル板のリンパ濾胞はポリクローナルなB細胞で構成されていた。つまり、胎生期と比して両パイエル板リンパ濾胞を構成しているB細胞の種類にはあまり変化がなかった。(7)出生後の回腸パイエル板リンパ濾胞内には1つあるいは2つ程度のドミナントなB細胞が存在したが、空腸パイエル板リンパ濾胞にはドミナントなB細胞は観察されなかった。(8)2ヶ月齢のヒツジの回腸パイエル板リンパ濾胞内B細胞では、空腸パイエル板濾胞B細胞より可変領域のアミノ酸配列を変化させるように体細胞突然変異を起こしていることが明らかとなった。つまり出生後の回腸パイエル板リンパ濾胞内ではB細胞の多様性をより広げているといえよう。しかしながらこのような多様性生産は、自己を認識するB細胞が出現する可能性もあり、どのようにして自己反応性B細胞を排除しているかは未だ明らかにはされていない。さらに、出生後の回腸パイエル板で産生されたB細胞は末梢組織へ播種されることが知られているが、空腸パイエル板などの他の二次リンパ器官のリンパ濾胞内へ移入し免疫応答に関与するかどうか不明であり、今後のさらなる研究が待たれている。

【一次および二次リンパ器官リンパ濾胞で産生される主要なサイトカインmRNAには発現差があるのか?】

次に、一次および二次リンパ器官で産生されるサイトカインmRNA発現差について解説する。サイトカインは様々な免疫応答を制御する分子であり、リンパ濾胞内B細胞の活性化や分化成熟に不可欠である。そこで、6週齢の子ウシ空腸および回腸パイエル板からリンパ濾胞を単離し、13種類のサイトカインmRNA(IL-1 β 、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p40、IL-13、IL-18、TNF- α およびGM-CSF)の発現を解析した。その結果、これらのサイトカインmRNA発現パターンは以下の4つに分類できることが明らかになった[15]。(1)空腸および回腸パイエル板の双方のリンパ濾胞全てで発現しているサイトカインで、IL-7、IL-10、IL-12p40およびIL-18があげられる。IL-7はストローマ細胞などで発現されB細胞の細胞分裂に関与しているのであろう。IL-10は多機能なサイトカインであることが知られているが、分裂増殖しているB細胞や濾胞内のマクロファージが発現していると考えられる。さらに、IL-12p40やIL-18は濾胞内のマクロファージが主に産生しているであろう。濾胞内マクロファージの多くは細胞死をおこした細胞を貪食し濾胞環境を維持する上で重要な機能を担っていると考えられている。(2)次に空腸パイエル板リンパ濾胞の全てあるいはほとんどで発現しているが、回腸パイエル板のリンパ濾胞では発現がほとんど観察されないサイトカインで、IL-2、IL-4やIL-13があげられる。二次リンパ器官に形成される胚中心にはヘルパーT細胞が観察され、上記サイトカインの産生を行っていることが知られている。6週齢の子ウシ空腸パイエル板リンパ濾胞内にはヘルパーT細胞が観察されるが、この細胞がこれらのサイトカインの産生を担っているのであろう。特

に、IL-4やIL-13はIgのクラススイッチや記憶B細胞の誘導に深く関与していることが知られていることと、先に述べた空腸パイエル板リンパ濾胞でIgGやIgAのmRNAが観察されたことから、これらのサイトカインによってB細胞の成熟分化が起こっていることが考えられる。いっぽう、回腸パイエル板リンパ濾胞内には極めて少数のT細胞が観察されたが、IL-2、IL-4やIL-13といったサイトカインの産生は行っており、空腸パイエル板リンパ濾胞で観察されるIgのクラススイッチなどのB細胞の成熟分化もほとんど誘導されないと考えられる。(3) 第3のパターンは、全ての空腸パイエル板リンパ濾胞では発現しているが、回腸パイエル板リンパ濾胞での発現は濾胞によって異なるサイトカインであるIL-1 β 、IFN- γ やIL-6があげられる。IL-1 β 、IFN- γ やIL-6の発現はそれぞれ11%、53%、47%の回腸パイエル板リンパ濾胞で検出された。これらのサイトカインの産生は、空腸パイエル板リンパ濾胞全てで検出されることから、主にヘルパーT細胞やマクロファージによって発現されているものであろう。いっぽう、回腸パイエル板リンパ濾胞でも発現が観察されるのは、濾胞内のマクロファージやわずかに存在するT細胞が産生していると考えられる。(4) 最後は空腸パイエル板および回腸パイエル板の両リンパ濾胞での発現が、濾胞によって様々なパターンを示すサイトカインである。これにはIL-8、TNF- α やGM-CSFが該当する。それぞれのリンパ濾胞内におけるサイトカインの発現差から、濾胞内の免疫応答は濾胞によってかなり差異があると考えられる。これらの結果をまとめると、空腸と回腸パイエル板リンパ濾胞を比較した場合、最も異なるのはIL-2、IL-4やIL-13といったIgクラススイッチや記憶B細胞の誘導に関与するサイトカインmRNAの発現が空腸パイエル板リンパ濾胞では観察されるが、回腸パイエル板のリンパ濾胞ではほとん

ど観察されない点であろう。

【B細胞一次リンパ器官の除去が動物に及ぼす影響】

では次に、この腸管に付属した一次リンパ器官を外科的に除去した場合に、動物へどのような影響をおよぼすかをいくつかの動物種で解説したい。ニワトリのファブリキウス嚢を孵卵18日目までに外科的に取り除くと、末梢血中のBu1 (B細胞マーカー) 陽性細胞がほとんど検出されなくなり、血清中のIgMやIgY (ほ乳類のIgGに相当) 値が非常に低値となることを著者らは既に報告している[16]。さらに、孵卵60時間(この時期にはまだT細胞やB細胞のリンパ球は検出されない) までに、ファブリキウス嚢原基を除去した場合には、IgM陽性細胞やIgの産生が観察される。つまり、ファブリキウス嚢以外でもB細胞が分化できることが明らかになった。しかしながら、このニワトリを抗原で複数回に渡って免疫しても特異的抗体の産生は観察されなかった。つまりB細胞の成熟には、ファブリキウス嚢のリンパ濾胞という環境が必要であることが示されている[17]。また、新生子のウサギの虫垂やパイエル板などのリンパ組織を外科的に除去すると血清中Ig値が顕著に減少し、末梢血リンパ球数の減少、さらには生存日数の低下が報告されている[18]。次に妊娠満期のヒツジ胎子の回腸パイエル板を外科的に除去した場合には、末梢血中IgM陽性細胞が顕著に減少するが、出生後約1年で正常値へ戻ることが報告されている[19]。この結果から、ヒツジ回腸パイエル板はB細胞が分化成熟する主要な部位ではあるが、妊娠満期までに空腸パイエル板などの他のリンパ器官も発達しているため、回腸パイエル板を外科的に除去した直後は細胞数が顕著に低下するが、徐々に他の組織からB細胞が供給され、成長に伴って正常値に回復すると考えられる。

[腸管からの抗原刺激は一次リンパ器官の発達にどのような影響をおよぼすのか？ また、抗原特異的な免疫応答が一次リンパ器官では誘導されているのだろうか？]

ウサギのB細胞一次リンパ器官である虫垂は出生後に形成される。その際、腸内細菌がウサギの腸管付属リンパ器官の発達には不可欠である。なぜなら無菌飼育されたウサギの腸管付属リンパ器官はほとんど発達せず、Ig可変領域に起こる遺伝子変換や体細胞突然変異の数も非常に少ないことから、ウサギの一次リンパ器官の形成には腸内細菌の刺激が不可欠であると考えられている[20]。次に、ニワトリ胚のファブリキウス嚢管を外科的に結紮することで外来抗原のおよぼす影響を解析すると、リンパ濾胞B細胞に起こっている遺伝子変換は外来抗原非依存的である[21]。つまり、B細胞の初期多様性産生には外来抗原からの刺激は必要でないことが明らかになった。しかしながら、産生された初期多様性の中からリンパ濾胞内へ進入してきた抗原に対して、親和性の高いB細胞の正的选择が起こっていると考えられる結果も得られている[21]。また、血清中の大腸菌に対する自然抗体価を測定すると、ファブリキウス嚢管結紮術を行ったニワトリの値は非常に低値で、ファブリキウス嚢を外科的に摘出したニワトリとほぼ同じ程度であった。よってこれらの結果から、ファブリキウス嚢でも外来抗原の刺激を受け、(抗原の種類に依存するが) B細胞の選択や免疫応答を起こしていると考えられる[22]。次に、出生前のヒツジ回腸パイエル板をループ状にして外来抗原が無い状態にしても、体細胞突然変異の数や部位に変化はなく、初期多様性は外来抗原非依存的に産生されていることが明らかとなっている[23]。つまりヒツジでもニワトリと同じようにB細胞の初期多様性産生は外来抗原非依存的に起こっている。さらに、空腸パイエル板と回腸パイエル板をそれぞれループ状に

し、ウイルス抗原を腸管内へ投与後に特異的な抗原応答を観察すると、空腸パイエル板では抗原特異的な抗体産生細胞が出現するが、回腸パイエル板ではそれが観察されない[24]。つまり、抗原の種類にも依存すると思われるが、ウイルス抗原を用いた場合に、二次リンパ器官では抗原特異的な抗体産生という免疫応答を誘導することができるが、一次リンパ器官ではそれが起こらない。この結果は、二次リンパ器官のリンパ濾胞内には多数のヘルパーT細胞が観察され、抗原に親和性が比較的高く正的选择をうけたB細胞との相互作用によってB細胞が抗体産生細胞へと誘導された結果と考えられる。いっぽう、ファブリキウス嚢や回腸パイエル板などの一次リンパ器官のリンパ濾胞内では、外来抗原によるB細胞の選択が起こっていることが示唆されているが、T細胞とB細胞の相互作用がないため正的选择を受けた抗原に親和性の高いB細胞は、その場では抗体産生細胞へ誘導されないのではと考えられる。

[今後の展望]

回腸パイエル板リンパ濾胞内B細胞の分裂速度は非常に速く、最大 3.6×10^9 cells/hourと報告されている [25]。その分裂速度は胸腺内T細胞の分裂速度より、15~20倍も速いことが知られている [8]。この細胞分裂中にB細胞レセプターの多様性が産生されるが、回腸パイエル板のリンパ濾胞内で自己反応性B細胞が産生された場合に、どのような機構によって排除されるかは未だ明らかになっていない。回腸パイエル板から末梢組織へ出て行くB細胞は5%程度であり、そのほとんどがアポトーシス等で死んでいくと考えられている。よってリンパ濾胞内には多くのアポトーシスを起こしているB細胞やそれを貪食している多数の核片貪食マクロファージが存在し、リンパ濾胞の環境を維持している[26]。さらに最近、自己反応性B細胞が

もう一度遺伝子組換えを起こすレセプターエディティングがマウスやヒトの一次リンパ器官である骨髄で起こっていることが明らかになった[27, 28]が、子ウシや子ヒツジなどの回腸パイエル板においてレセプターエディティングが起こっているかは不明であり、今後の研究が待たれている。さらに、空腸および回腸パイエル板を構成するリンパ濾胞において、空腸パイエル板の濾胞にのみ多数のヘルパーT細胞が出現するが、その機構(おそらくケモカインとそのリガンドの発現によるものと予想しているのであるが)についても明らかになっていない。また、リンパ濾胞の粘膜側にはドーム領域があり、その上皮は濾胞関連上皮とよばれ異物を取り込むことのできる特殊なM細胞の存在が知られているが、その分化成熟機構など不明な点が多く、まだまだ基礎研究の課題が数多く残されたままである。

【おわりに】

これまで述べたように、獣医療が対象とする多くの動物の腸管にはB細胞が多様性を産生する場である一次リンパ器官が存在し、そこから全身に(末梢へ) B細胞が播種することが知られている。すなわち、この器官の機能を知ることは、類似の器官を持つ動物の生体防御機構の本質を捉えることにつながるものである。幼弱な時期は下痢や肺炎などに罹患しやすいことが知られているが、この一次リンパ器官の機能解析を進めて、これら動物の損耗防止や疾病予防戦略へ演繹できればと思いをはせる今日この頃である。

【引用文献】

1. Tonegawa, S. 1983. Nature 302: 575-581.
2. Reynauds, C. A. et. al. 1987. Cell 48: 479-488.

3. Parvari, R. et. al. 1988. EMBO. J. 7: 739-744.
4. Reynauds, C. A. et. al. 1991. Cell 64: 995-1005.
5. Parng, C. et. al. 1996. J. Immunol. 157: 5478-5486.
6. Sun, J. et. al. 1998. J. Immunol. 161: 5070-5078.
7. Winstead C. R. et. al. 1999. J. Immunol. 162: 6602-6612.
8. Yasuda, M. et. al. 2006. Vet. Res. 37: 401-415.
9. Griebel, P. and Hein, W. 1996. Immunol. Today 17: 30-39.
10. Yasuda, M. et. al. 2002. Anat. Rec. 266: 207-217.
11. Yasuda, M. et. al. 2004. Dev Comp. Immunol. 28: 357-369.
12. Griebel, P. J. et. al., 1992. Immunol. 77: 564-570.
13. Pink, J. R. L. et. al. 1985. Eur. J. Immunol. 15: 83-87,.
14. Arakawa, H. et. al. 1998. J. Immunol. 160: 4232-4241.
15. Yasuda, M. et. al. 2009. Dev. Comp. Immunol. 33: 430-433.
16. Yasuda, M. et. al. 1998. Comp Immun, Microbiol Infect Dis. 21: 191-200.
17. Granfors, K. et. al. 1982. Clin. Immunol. Immunopathol. 23:459-69.
18. Cooper, M. D. et. al. 1968. Int. Arch. Allergy. 33: 65-88.
19. Gerber, H. A. et. al. 1986. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 64: 201-213.
20. Mage, R. G. et. al. 2006. Dev. Comp. Immunol. 30: 137-153.
21. Arakawa, H. et. al. 2002. J. Immunol.

- 169: 818-828.
22. Ekino, S. et. al. 1985. Immunol. 55: 405-410.
23. Reynauds, C. A. et. al. 1995. Cell 80: 115-125.
24. Mutwiri, G. et, al. 1999. Immunol 97: 455-461.
25. Reynolds, J. D. 1986. J. Immunol. 136: 2005-2010.
26. Bhogal, H. S. et. al. 2004. Dev. Comp. Immunol. 28: 843-853.
27. Tiegs, S. L. et. al. 1993. J. Exp. Med. 177: 1009-1020.
28. Casellas, R. et. al. 2001. Science 291: 1541-1544.

Studies on the gut-associated lymphoid tissue in the domestic animals

Masahiro Yasuda
Faculty of Agriculture, University of Miyazaki
(1-1, Kibanadai-nihsi, Miyazaki, 889-2192)