

## ウシ粘膜付属リンパ組織の個体発生

保田昌宏

宮崎大学農学部獣医学科

(〒 889-2192 宮崎県宮崎市木花台1丁目1番地)

Tel/Fax : 0985-58-7264 E-mail : yasudaja@cc.miyazaki-u.ac.jp

### [要約]

粘膜付属リンパ組織は、消化管、呼吸器、尿生殖器などに形成されるリンパ組織である。口腔や咽頭には扁桃が、腸には集合リンパ小節（パイエル板）が形成される。本稿では、ウシの粘膜免疫系、特に腸管付属リンパ組織を中心として、以下の6項目についてこれまでの知見を概説した。(1) 扁桃の個体発生とその機能、(2) 空腸パイエル板と回腸パイエル板の個体発生とそれらの機能、(3) 移行抗体の効果、(4) 粘膜における $\gamma\delta$ T細胞の発達、(5) 粘膜上皮内のリンパ球、(6) 粘膜における樹状細胞。

**キーワード**：ウシ、パイエル板、個体発生、扁桃、粘膜関連リンパ組織

### [はじめに]

粘膜付属リンパ組織 (mucosa-associated lymphoid tissue: MALT) は、消化管、呼吸器、尿生殖器などの粘膜固有層や粘膜下層に形成されるリンパ組織である。特に多数のリンパ小節が集合し、よく発達した器官としては、口腔や咽頭に形成される扁桃がある。また、胃や腸に形成されるものは、消化管付属リンパ組織 (gut-associated lymphoid tissue: GALT) と言われ、特に小腸には集合リンパ小節（パイエル板）が形成される。さらに、腸管上皮内や粘膜固有層にリンパ球や樹状細胞 (dendritic cell: DC) などの抗原提示細胞が多数存在する事が知られており、それぞれ局所での免疫応答を担っている。これらの粘膜免疫系は、多種多様な病原微生物に暴露されており、それぞれに対して適切な免疫応答を誘導する必要がある。同時に、餌や常在性の腸内細菌など、こちらも多種多様な病原性のない微生物や抗原にも暴露されており、余計な炎症反応や免疫応答などが起

きないように常に監視する必要がある。つまり粘膜免疫系は、暴露される抗原に応じて、寛容を誘導するのか、あるいは特異的な免疫応答を誘導するのかを判断する機構が備わっていると見えよう。しかしながら、この複雑で混沌とした粘膜免疫系を簡単に解析することは難しく、多くの研究者が英知を磨き、集結して取り組まなければならない課題である。そこで本稿では、ウシの粘膜免疫系、特に消化器系に付属するリンパ組織の個体発生と機能に関するこれまでの知見を中心に概説したい。

### [ウシ MALT の種類]

口腔から咽頭にかけて、扁桃と呼ばれるリンパ組織が形成され、部位によって、舌扁桃、口蓋扁桃、咽頭扁桃および耳管扁桃などがある。特に口蓋扁桃と咽頭扁桃はよく発達し、リンパ組織には胚中心を含むリンパ小節が多数観察される [29]。さらに小腸には、(空腸パイエル板および回腸パイエル板) 集合リンパ小節が形成される [4, 27]。特に回腸パイエル板は、性成熟前の子ウシでのみ認められる非常に強大なリンパ組織である。また大腸にも、GALT が存

在する事が報告されている [10]。これら大型のリンパ組織以外にも、孤立リンパ小節が多数形成され、進入した微生物に対して免疫応答を担っている。つまり多くの MALT は、粘膜側から進入してきた抗原に対して局所的な免疫応答を担う二次リンパ器官である。しかしながら子ウシに認められる回腸パイエル板は、ニワトリのファブリキウス嚢と同様に、B 細胞の一次リンパ器官であると考えられている。この組織は、B 細胞が異物を認識する抗原レセプターの初期多様性を産生する、いわば特別に形成されたリンパ組織といえよう。

### [扁桃の個体発生とその機能]

扁桃は、口腔や鼻腔から進入する生きた病原性微生物に対して免疫応答を行う、いわば生体防御の最前線に位置する重要なリンパ組織である。黒毛和種牛の口蓋扁桃および咽頭扁桃は、胎生中期頃に形成され始める [29]。この時期の扁桃組織内には、散在的に CD4<sup>+</sup> 細胞、CD8<sup>+</sup> 細胞、IgM<sup>+</sup> 細胞が観察される。胎生後期までには、リンパ組織が充実し、T 細胞領域や B 細胞 (IgM<sup>+</sup> 細胞) 領域が形成され始めるが、IgG<sup>+</sup> 細胞や IgA<sup>+</sup> 細胞はほとんど観察されない。出生後には、リンパ濾胞 (一次濾胞) の形成が認められ、多数の CD4<sup>+</sup> 細胞が傍濾胞域に観察されるようになる。とても興味深いことであるが、この時期には胚中心 (二次濾胞) がほとんど観察されないにも関わらず、散在的に IgG<sup>+</sup> 細胞や IgA<sup>+</sup> 細胞が上皮内や傍濾胞域などに観察される。これらの細胞は IgG mRNA や IgA mRNA を発現しており、進入抗原に対して Ig のクラススイッチを起こした B 細胞あるいは分化した形質細胞であると考えられる。つまりこの結果から、新生子期に、扁桃リンパ組織内に胚中心はほとんど形成されないものの、抗原に対する免疫応答を誘導できる事を示唆している。さらに 1 ヶ月齢以降の子ウシでは、多数の胚中心が形成され、IgG mRNA や IgA mRNA の発現が、胚中心、傍濾胞域および上皮下に観察されるようになる。このように扁桃は、胎生期にリンパ組織が形成され始め、出生後、暴露される抗原に対して免疫応答を誘導し、周辺にある領域リンパ節 (内側咽頭後リンパ節など) と連携しながら免疫応答を制御している

のであろう。さらに近年、初乳を給与した後のホルスタイン種の新生子ウシに経鼻ワクチンを投与した場合、血液中の抗体価には変化はないものの、局所では IgA 抗体価の上昇が観察されたことが報告されている [7]。つまり、新生子であっても局所免疫を誘導できることが、局所の特異的抗体価から示されている。よって移行抗体が大量に体内にある新生子ウシでも、病原微生物が進入する局所の抗体価の上昇を誘導できることは、病原微生物の進入を防ぎ、感染防御に効果があると思われる。しかしながら、どのような種類の抗原に対して、どのくらいの期間、抗体価の上昇が観察されるのか等より詳細な検討が待たれている。

まとめると口腔や咽頭に存在する扁桃は、外環境にもっとも近い大型の MALT であり、他の腸管内の GALT に比較して、アプローチしやすく、新生子でも口腔や鼻腔から侵入してくる病原微生物に対して、特異的な免疫応答を局所的に誘導し、進入を防御できる可能性が示されており、積極的にその機能を研究していかなければならないリンパ組織である。

### [パイエル板の個体発生と機能比較]

小腸に形成されるパイエル板は、形態的かつ機能的に、二種類に分類されている。一つ目は回腸領域に形成される回腸パイエル板であり、黒毛和種の子ウシでも、その全長は 1.5 - 2 m にもおよぶ非常に強大なリンパ組織である [31]。小腸は、十二指腸、空腸および回腸に分けられている。ウシ空腸は非常に長く、回腸は解剖学的に回盲間膜のある部位と定義されているが、回腸パイエル板はこの解剖学的な回腸領域をはるかに超えて存在するほど長い。この回腸パイエル板は、腸間膜付着部以外の腸壁の大部分がリンパ組織で占められている [27]。粘膜下層には、長楕円形のリンパ濾胞が密に並び、その間に狭小な濾胞間 T 細胞領域が認められる。リンパ濾胞上部にはドーム領域が存在し、その上皮には抗原を取り込むことのできる M 細胞が存在する [16, 22]。この回腸パイエル板は、T 細胞の一次リンパ器官である胸腺と同様に、性成熟に伴って退縮しはじめ、成牛ではほとんど消失してしまう。成熟したヒツジでは、回腸パイエル板が消失した後に、二次リンパ器

官が形成される事が報告されているが、成牛で同様の報告はまだない [9]。二つ目は、パッチ状を呈するパイエル板で、空腸パイエル板と呼ばれる。黒毛和種牛では、小腸全域に、散在的に 20 - 40 個程度存在する [31]。リンパ組織の大きさは幅が約 3 cm で長さが 5 - 25 cm の長楕円形 (パッチ) 状をしている。組織構造は、粘膜下層に瓜実状のリンパ濾胞が散在的に並び、広い濾胞間 T 細胞領域が認められ、リンパ濾胞上部にはドーム領域が存在し、上皮内には散在的に M 細胞が混在する [22, 27]。この空腸パイエル板は、扁桃などの二次リンパ器官と同様に一生涯機能するとされている。

次に、黒毛和種牛の空腸パイエル板と回腸パイエル板の個体発生を観察すると、まず胎生中期頃に空腸領域にリンパ濾胞の形成が始まる [27]。回腸パイエル板の形成が観察されるのは胎生後期 (胎齢 8 ヶ月頃) からになってからである。つまり、B 細胞の一次リンパ器官である回腸パイエル板よりも二次リンパ器官である空腸パイエル板や前述した扁桃のリンパ組織の形成が早く起こるのである。出生時までは、両パイエル板の組織構造は完成しているが、リンパ組織の大きさは回腸パイエル板の方が空腸パイエル板に比べて大きくなっている。しかし胎生期、両パイエル板リンパ濾胞内は IgM<sup>+</sup>細胞が主で、CD4<sup>+</sup>細胞、IgG<sup>+</sup>細胞、IgA<sup>+</sup>細胞などはほとんど観察されない。また腸絨毛にも、IgM<sup>+</sup>細胞が多数観察される。出生直後から、両パイエル板には IgG<sup>+</sup>細胞や IgA<sup>+</sup>細胞は増加するが、これは初乳中に含まれる IgG や IgA の影響であり、20 日頃までは、リンパ濾胞内に CD4<sup>+</sup>細胞、IgG mRNA や IgA mRNA を発現している細胞はほとんど観察されない。しかしながら出生後 1 ヶ月前後より、空腸パイエル板のリンパ濾胞内には多数の CD4<sup>+</sup>細胞、IgG mRNA や IgA mRNA を発現している細胞が観察される。いっぽう回腸パイエル板リンパ濾胞では、それらの陽性細胞はほとんど観察されない。すなわち、空腸パイエル板リンパ濾胞内に出現するヘルパー T 細胞が、抗原に親和性の高い B 細胞を抗体産生細胞や記憶 B 細胞に誘導するなどの免疫応答を起こしたものと考えられる。しかしながら回腸パイエル板リンパ濾胞では、抗原特異的な抗体産生などの液性免疫

応答が誘導できない可能性がある。さらに、回腸パイエル板と空腸パイエル板のループを外科手術によって作製し、腸管内へ抗原を投与する実験でも、同様な結果が報告されている。つまり空腸パイエル板では、抗原特異的な抗体産生が誘導されるが、回腸パイエル板では抗原特異的な抗体産生は起こらない [13, 14]。また筆者らは、出生後 1 ヶ月半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、単離濾胞内で発現しているサイトカイン mRNA を比較した。その結果、(1) IL-7、IL-10、IL-12、IL-18 などは両パイエル板リンパ濾胞で発現が認められる。(2) 空腸パイエル板リンパ濾胞では、IL-2、IL-4 や IL-13 などの発現が検出されるが、回腸パイエル板リンパ濾胞では検出されないなどの違いが認められた [30]。これらの結果から、空腸パイエル板と回腸パイエル板を構成するリンパ濾胞間で免疫応答には差があるようである。さらに、回腸パイエル板リンパ濾胞内 B 細胞は、オリゴクローナルである事が示されている [15]。つまり、回腸パイエル板リンパ濾胞では、発生初期に数個の B 細胞が移入し分裂増殖することを示している。いっぽう空腸パイエル板リンパ濾胞ではより多くの B 細胞が移入し、ポリクローナルな B 細胞で構成されているであろうと予想されている。リンパ濾胞内に B 細胞が入り、分裂増殖する過程で B 細胞レセプターの多様性を獲得する。B 細胞の分裂速度は、回腸パイエル板リンパ濾胞が他の二次リンパ器官に形成されるリンパ濾胞よりも速いことが知られている [18]。さらに、回腸パイエル板は強大なリンパ組織であり、GALT に関連する B 細胞の 90% が存在し、回腸パイエル板の B 細胞が全身に播種することが観察されている [4, 19, 20]。加えて、子ヒツジの回腸パイエル板を外科的に除去すると、少なくとも 1 年程度は B 細胞機能不全になるが [3]、時間が経過するにつれて、他のリンパ組織にある B 細胞によって補完されるようになる。まとめると、回腸パイエル板は B 細胞が初期多様性を獲得する主要な場であることは確かなようである。しかし、空腸パイエル板や脾臓など他のリンパ組織のリンパ濾胞内で B 細胞が初期多様性を獲得している可能性もある。さらに、回腸パイエル板と空腸パイエル板



では、免疫応答に差があることもとても興味深く、今後詳細に検討しなければならない。

### 【移行抗体の効果】

ウシの場合、初乳中の移行抗体の主となるのはIgG1（平均7500 mg/100 ml）であるが、IgA（同440 mg/100 ml）およびIgM（同490 mg/100 ml）も含まれている [11]。ウシでは、Igが胎盤を通じて胎子へ移行しないため、移行抗体のほぼ全てを初乳に依存している。新生子の腸管上皮はタンパク質の高分子を吸収する事ができる。よって出生後24 - 36時間までは、Igを含む多様なタンパク質が腸管上皮から取り込まれ、リンパ管を経て胸管あるいは腸絨毛にある毛細血管から全身循環に入る。さらに、初乳中に含まれるリンパ球が新生子の十二指腸から吸収され、腸間膜リンパ節などに認められ、新生子の免疫系と相互作用していると考えられている [21]。また、初乳中に含まれるサイトカインなどの生理活性物質が、子の免疫系を活性化し感染防御に関連する事も知られている。初乳中の生理活性物質が新生子の粘膜免疫系にどのような影響をおよぼすかは、とても興味深く、詳細な解析が待たれている。また周産期の母ウシの栄養状態は、子ウシの発育にとっても重要である事も知られている [8]。母親の栄養状態が悪い場合、初乳を飲ませた場合でも、子ウシは発育が悪いことや下痢や肺炎などに感染しやすい傾向がある。事実、筆者のグループの研究からも、母親の栄養状態が悪い場合、子ウシの免疫系の発達もよくなく、マイトージェンに対するリンパ球幼若化反応も低い結果が得られている。

### 【粘膜における $\gamma\delta$ T細胞の発達】

T細胞レセプターは $\alpha$ 鎖と $\beta$ 鎖、あるいは $\gamma$ 鎖と $\delta$ 鎖の組み合わせによって、抗原と結合できるレセプターが産生される。成熟したウシの末梢血T細胞の10 - 15%が $\gamma\delta$ T細胞で、残りの85 - 90%は $\alpha\beta$ T細胞である。しかしながら、子ウシでは末梢血における $\gamma\delta$ T細胞の比率が高く約60%にも達することから、 $\gamma\delta$ T細胞は子ウシの免疫系を制御する重要な細胞分画であると認識されている。これらの $\gamma\delta$ T細胞は胸腺由来であり、その比率は加齢に伴って

低下することが知られている [12]。この $\gamma\delta$ T細胞は、皮膚や粘膜にも多数認められ、非ペプチド抗原や病原体関連分子パターンなどを認識して活性化する [6]。さらに細菌や原虫などを認識すると、パーフォリンなどを産生することから、キラー細胞と類似の機能を持つと考えられている。さらに、抗原提示能を持ち、自然免疫と獲得免疫の橋渡しもしている。 $\gamma\delta$ T細胞は胎生後期の黒毛和種牛胎子の腸絨毛に認められる [28]。その後、周産期に一時的な細胞数の減少を認めるが、出生後、加齢に伴ってその細胞数は著しく増加する。さらに、この $\gamma\delta$ T細胞レセプターの多様性は、ヒトやマウスと同じく $\gamma$ 鎖と $\delta$ 鎖をコードするDNA上の遺伝子断片を再編成することと、再編成時におこる塩基対の欠失や挿入によって産生させている。ウシではヒトやマウスに比べて遺伝子断片数が多いため、より多くの異物を認識できるように進化を遂げているのであろう [5]。さらに、表皮や粘膜面などの部位によって使われる $\gamma\delta$ T細胞レセプターが異なることも指摘されている [6, 12]。

### 【粘膜上皮内のリンパ球 (IEL)】

小腸領域の上皮内リンパ球 (IEL) の性状解析は出生直後の乳期 (1 - 3週齢) と離乳期 (3 - 6ヶ月齢) で比較解析されている [2, 24]。ほ乳期のIELは $CD21^+IgM^+$ 細胞、つまりB細胞が主である。この細胞は、 $CD5$ や $CD44$ を発現していないことから、ナイーブB細胞であると考えられる。さらに、 $IgA^+$ 細胞や $IgG^+$ 細胞も新生子期の腸絨毛には観察されない。しかしながら、離乳期になるとIELは、 $CD4^+T$ 細胞と $CD8^+T$ 細胞が主なサブセットとなる。さらにこの時期のIELは、 $TNF-\alpha$  mRNA、 $IFN-\gamma$  mRNAを発現しているが、 $IL-4$  mRNAや $IL-10$  mRNAの発現はしていないことが知られている [24]。この結果から、IELはT helper1型やT cytotoxic 1型の特徴があるようである。次に、ウシにクリプトスポリジウムを感染させて、IELの性状を調べると [23]、(1) 感染牛では $CD8^+$ IEL数が増加する、(2)  $CD4^+$ IEL数も増加し $CD25$ ( $IL-2$ レセプター $\alpha$ 鎖)を発現するようになるなど、免疫担当細胞の変化が観察される。これまでこの $CD25^+$

細胞は活性型 CD4<sup>+</sup>細胞であり、抗原特異的な免疫応答を誘導していると考えられてきた [25]。しかしながらこの細胞が、抑制性 T 細胞などほかの性状を持つ可能性などについても、今後は解析していく必要がある。また、乳腺上皮細胞内におけるリンパ球の性状も解析されており [26]、乳腺組織自身の感染防御をはじめ、乳汁に含まれる乳腺由来細胞やサイトカインなどの活性化因子の産生との関連もあり、とても興味深い領域である。

### [粘膜における樹状細胞 (DC)]

DC は、抗原を貪食し抗原提示能を持ち T 細胞を制御することができるため、自然免疫と獲得免疫の橋渡しを担っている重要な細胞分画である。しかしながら、胎生～新生子期のウシ粘膜領域における DC の局在と機能はあまりわかっていない。最近になって、新生子期のウシ小腸における DC のサブセット解析とそれらの局在および加齢による細胞分画の推移が報告された [1, 2]。この研究では、新生子期 (3 - 5 週齢) と離乳した 6 ヶ月齢の子ウシの空腸と回腸粘膜上皮における DC の推移を観察している。小腸粘膜には、ミエロイド系樹状細胞である CD11c<sup>+</sup>MHC クラス II<sup>+</sup>細胞が多く観察されること。空腸と回腸を比較すると DC サブセットの局在が異なるばかりでなく、CD8<sup>+</sup>細胞や  $\gamma$   $\delta$  T 細胞の数と局在にも違いがあること。これらの結果は、免疫反応が腸の部位によって異なる事を示している。さらに加齢に伴って、CD11c<sup>+</sup>MHC クラス II<sup>+</sup>細胞はあまり変化しないが、別の DC サブポピュレーションが減少することなども示されている。しかしながら、粘膜免疫系に関連する各 DC サブセットの機能はまだ不明な点が多い。これまでに粘膜 DC の性状解析は、ヒツジの腸間膜リンパ節を除去し、リンパ管にカニューレションを実施し細胞を回収して、DC に対する抗体を作成し、既存の CD マーカーなどと二重染色などで実施されている [17]。筆者らは、このヒツジ DC に対する抗体を用いて、ウシ DC との交差反応性や腸管における局在差などの解析を現在実施している [22]。いくつかの抗体がウシ DC と共通の抗原性を示しているため、ウシの粘膜系における DC の解析に使えようと考えている。しかしな

が現状では、大腸や口腔など他の消化器や呼吸器、尿生殖器などの粘膜における DC の局在や個体発生や機能についても、まだまだ情報が不足しているといえよう。これら DC の機能解析については、本論文の最初に記したような粘膜免疫系の寛容と、抗原特異的な免疫応答の制御にも関与すると予想され、今後詳細に解析が必要であり、最もホットな領域であろう。

### [参考文献]

1. Fires P., Popowych Y. J., Guan L., Beskorwayne T., Potter A., Babiuk L. and Griebel P. 2011. Mucosal dendritic cell subpopulations in the small intestine of newborn calves. *Dev. Comp. Immunol.* 35, 1038-1049.
2. Fries, P., Popowych, Y. J., Guan, L. and Griebel P. 2011. Age-related changes in the distribution and frequency of myeloid and T cell populations in the small intestine of calves. *Cell. Immunol.* 271, 428-437.
3. Gerber, H. A., Morris, B. and Trevella, W. 1986. The role of gut-associated lymphoid tissues in the generation of immunoglobulin-bearing lymphocytes in sheep. *Aust. J. Exp. Med. Sci.* 64, 201-213.
4. Griebel, P. and Hein, W. R. 1996. Expanding the role of Peyer's patches in B-cell ontogeny. *Immunol. Today* 17-30-39.
5. Guzman E., Price, S., Poulsom, H. and Hope, J. 2012. Bovine  $\gamma$   $\delta$  T cells: Cells with multiple functions and important roles in immunity. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 148, 161-167.
6. Hein W. and Dudler L. 1997. TCR  $\gamma$   $\delta$  + cells are prominent in normal bovine skin and express a diverse repertoire of antigen receptors. *Immunology* 91, 58-64.
7. Hill, K. L., Hunsaker, B. D., Townsend, H. G., van Drunen Little-van den Hurk, S. and Griebel, P. J. 2012. Mucosal immune response in newborn Holstein calves that had maternally derived antibodies and were vaccinated with intranasal multivalent modified-live virus vaccine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 240, 1231-1240.
8. Ingvarstsen, K. L. and Moyes, K. 2012. Nutrition, immune function and health of daily cattle. *Animal*. Available on CJO doi:10.1017/S175173111200170X
9. Lie, K. I., Aleksandersen, M. and Landsverk, T. 2005. Lymphoid follicles of different pheno-

- type appear in ileum during involution of sheep ileal Peyer's patch. *Dev. Comp. Immunol.* 29, 539-553.
10. Liebler, E. M., Pohlenz, J. F. and Woode, G. N. 1988. Gut-associated lymphoid tissue in the large intestine of calves. I. Distribution and histology. *Vet. Pathol.* 25, 503-508.
  11. Mach, J. P. and Prahud, J. J. 1971. Secretory IgA, a major immunoglobulin in most bovine external secretions. *J. Immunol.* 106, 552-563.
  12. Hein, W. R. and Mackay, C. R. 1991. Prominence of  $\gamma \delta$  T cells in the ruminant immune system. *Immunol. Today* 12, 30-34.
  13. Mutwiri, G., Watts, T., Lew, L., Beskorwayne, T., Papp, Z., Baca-Estrada, M. E. and Griebel, P. 1999. Ileal and jejunal Peyer's patches play distinct roles in mucosal immunity of sheep. *Immunology* 97, 455-461.
  14. Mutwiri, G., Bowersock, T., Kidane, A., Sanchez, M., Gerdt, V., Babiuk, L. A. and Griebel, P. 2002. Induction of mucosal immune responses following enteric immunization with antigen delivered in alginate microspheres. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 87, 296-276.
  15. Niku, M., Pessa-Morikawa, T., Andersson, L. C. and Iivanainen, A. 2002. Oligoclonal Peyer's patch follicles in the terminal small intestine of cattle. *Dev. Comp. Immunol.* 26, 689-695.
  16. Parsons, K. R., Bland, A. P. and Hall, G. A. 1991. Follicle associated epithelium of the gut associated lymphoid tissue of cattle. *Vet. Pathol.* 28, 22-29.
  17. Pernthaner, A., Cole, S.-A., Gatehouse, T. and Hein W. R. 2002. Phenotypic diversity of antigen-presenting cells in ovine afferent intestinal lymph. *Arch. Medical Res.* 33, 405-412.
  18. Reynolds, J. D. 1986. Evidence of extensive lymphocyte death in sheep Peyer's patches. I. A comparison of lymphocyte production and export. *J. Immunol.* 136, 2005-2010.
  19. Reynolds, J. D. and Pabst, R. 1984. The emigration of lymphocytes from Peyer's patches in sheep. *Eur. J. Immunol.* 14, 7-13.
  20. Reynolds, J. D., Kennedy, L., Peppard, J. and Pabst, R. 1991. Ileal Peyer's patch emigrants are predominantly B cells and travel to all lymphoid tissues in sheep. *Eur. J. Immunol.* 21, 283-289.
  21. Sheldrake R. F. and Husband A. J. 1985. Intestinal uptake of intact maternal lymphocytes by neonatal rats and lambs. *Res. Vet. Sci.* 39, 10-15.
  22. Tozaki, K., Kimura, J., Yasuda, M., Ryu, N., Nasu, T., Pernthaner, A. and Hein, W. R. 2013. C6, a new monoclonal antibody, reacts with the follicle-associated epithelium of calf ileal Peyer's patches. *J. Vet. Sci. in press*
  23. Wyatt, C. R., Brackett, E. J., Perryman, L. E., Rice-Ficht, A. C., Brown, W. C. and O'Rourke, K. I. 1997. Activation of intestinal intraepithelial T lymphocytes in calves infected with *Cryptosporidium parvum*. *Infect. Immun.* 65, 185-190.
  24. Wyatt, C. R., Barrett, W. J., Brackett, E. J., Davis, W. C. and Besser, T. E. 1999. Phenotypic comparison of ileal intraepithelial lymphocyte populations of suckling and weaned calves. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 67, 213-222.
  25. Wyatt C. R., Brackett, E. J. and Barrett, W. J. 1999. Accumulation of mucosal T lymphocytes around epithelial cells after in vitro infection with *Cryptosporidium parvum*. *J. Parasitol.* 85, 765-768.
  26. Yamaguchi, T., Hiratsuka, M., Asai, K. and Kumagai, K. 2000. A phenotype of mammary intraepithelial lymphocytes (mIEL) in cows. *Arch. Histochem. Cytokem.* 33, 11-15.
  27. Yasuda, M., Fujino, M., Nasu, T. and Murakami, T. 2004. Histological studies on the ontogeny of bovine gut-associated lymphoid tissue: appearance of T cells and development of IgG<sup>+</sup> and IgA<sup>+</sup> cells in lymphoid follicles. *Dev. Comp. Immunol.* 28, 357-369.
  28. Yasuda, M., Ogawa, D., Nasu, T., Yamaguchi, T. and Murakami, T. 2005. Kinetics and distribution of bovine  $\gamma \delta$  T-lymphocyte in the intestine:  $\gamma \delta$  T cells accumulate in the dome region of Peyer's patch during prenatal development. *Dev. Comp. Immunol.* 29, 555-564.
  29. Yasuda, M., Takanashi, M., Nasu, T. and Murakami, T. 2006. Histological studies on the ontogeny of bovine palatine and pharyngeal tonsil: germinal center formation, IgG, and IgA mRNA expression. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* 29, 279-293.
  30. Yasuda, M., Nasu, T. and Murakami, T. 2009. Differential cytokine mRNA expression in single lymphatic follicles of the calf ileal and jejunal Peyer's patches. *Dev. Comp. Immunol.* 33, 430-433.
  31. Yasuda, M., Kikukawa, R., Nasu, T. and

Kimura, J. 2013. Gross anatomical characterization of jejunal and ileal Peyer's patches in

Japanese black calves. Asian J. Anim. Vet. Adv., 8, 135-138.

## Ontogeny of bovine mucosa-associated lymphoid tissues.

Masahiro YASUDA

Faculty of Agriculture, University of Miyazaki

### [Abstract]

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) is formed in an alimentary tracts, respiratory organ, urinary organ, and so on. The tonsils are formed in the mouth or the pharynx and aggregated lymph nodules (Peyer's patches) are formed in the intestine. This review described the six main points of cattle mucosal immune system as below; (1) the ontogeny and function of cattle tonsils, (2) the ontogeny and function of jejunal and ileal Peyer's patches, (3) the importance of maternal antibody, (4) the localization and function of  $\gamma \delta$  T cell, (5) the function and characteristics of intraepithelial lymphocyte, (6) the function and characteristics of dendritic cell.

**Key words:** Calf, Ontogeny, Peyer's patch, Tonsil, Mucosa-associated lymphoid tissues