

Fig. 3-2 Th2-type cytokine were induced in a dose-dependent manner. 7-3-7 TCR tg mice were fed with increasing doses of antigen and cytokine secretion to antigenic stimulation by Peyer's patch cells from single-fed TCR tg mice was measured with ELISA. Data are of 48 h for IL-2 and IFN- $\gamma$  and 72 h for IL-4 and IL-5.

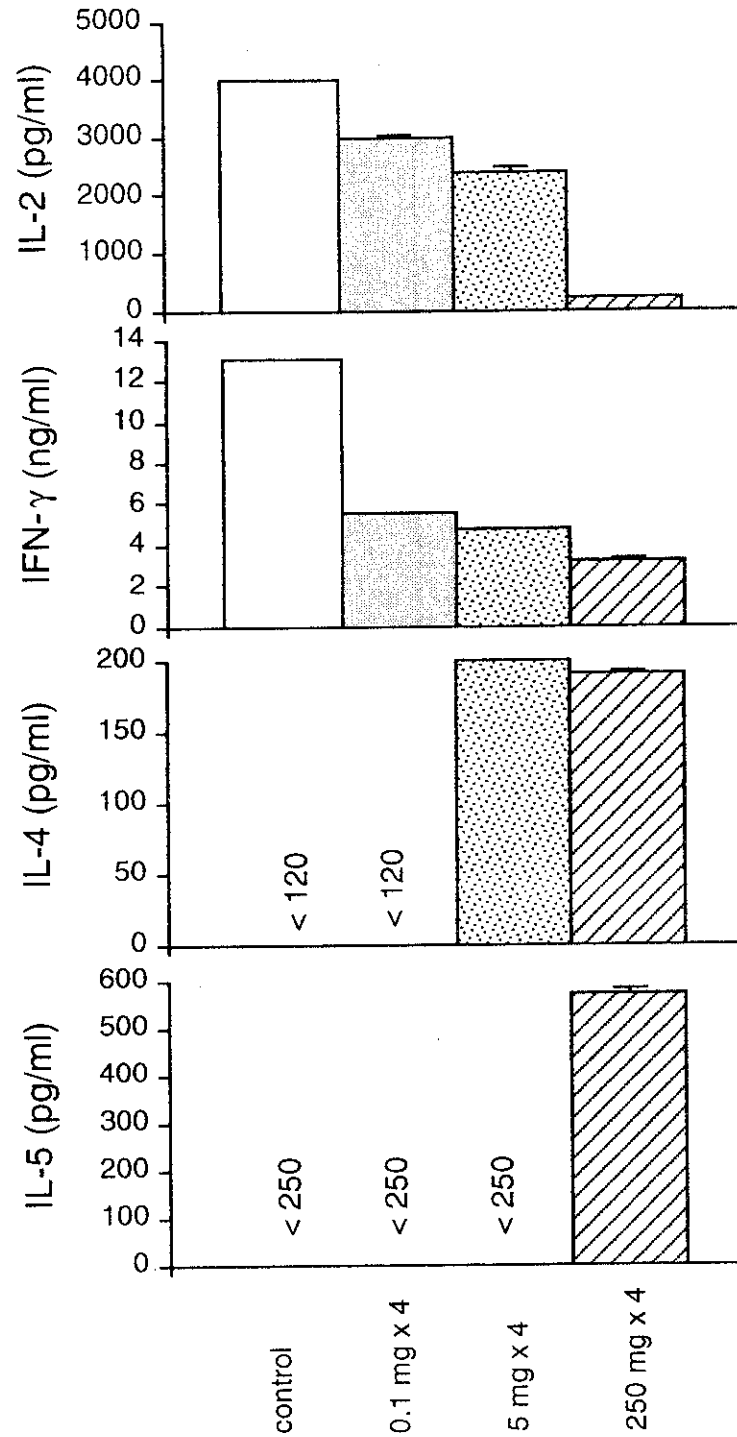


Fig. 3-3 Th2-type cytokine were induced in a dose-dependent manner. 7-3-7 TCR tg mice were fed with increasing doses of antigen and cytokine secretion to antigenic stimulation by splenocytes from 4 times-fed TCR tg mice was measured with ELISA. Data are of 48 h for IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4 and 96 h for IL-5.

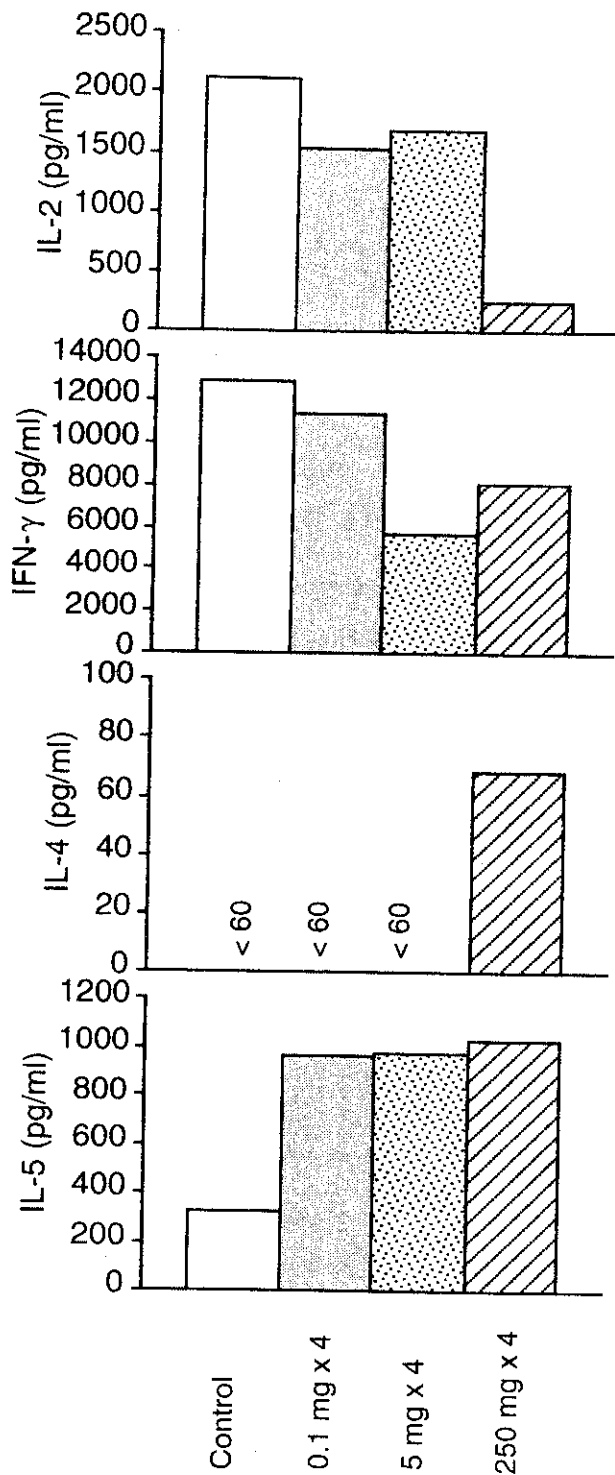


Fig. 3-4 Th2-type cytokine were induced in a dose-dependent manner. 7-3-7 TCR tg mice were fed with increasing doses of antigen and cytokine secretion to antigenic stimulation by Peyer's patch cells from 4 times-fed TCR tg mice was measured with ELISA. Data are of 48 h for IL-2, IL-4 and IFN- $\gamma$  and 72 h for IL-5.

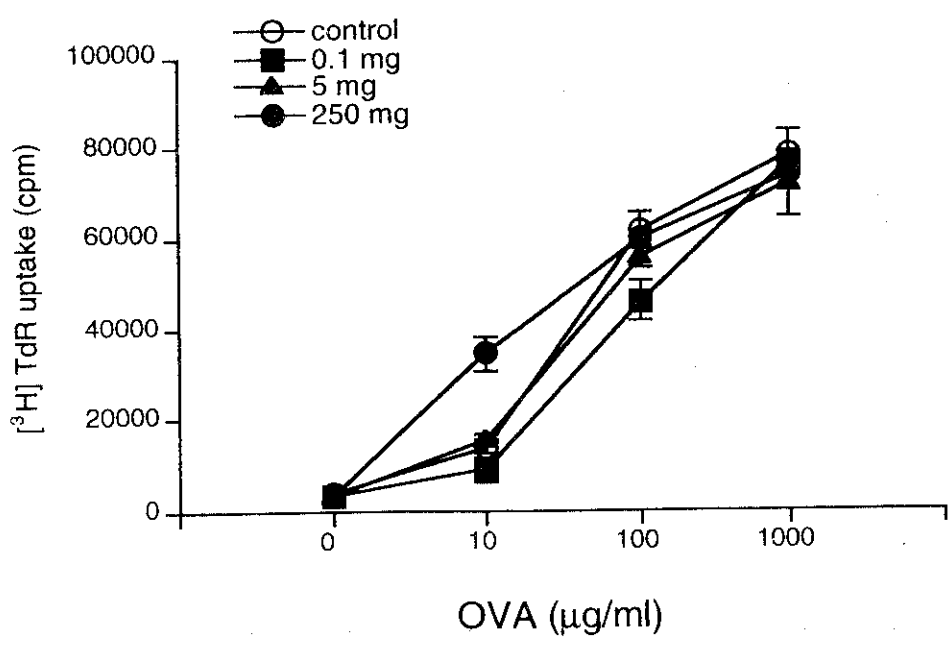
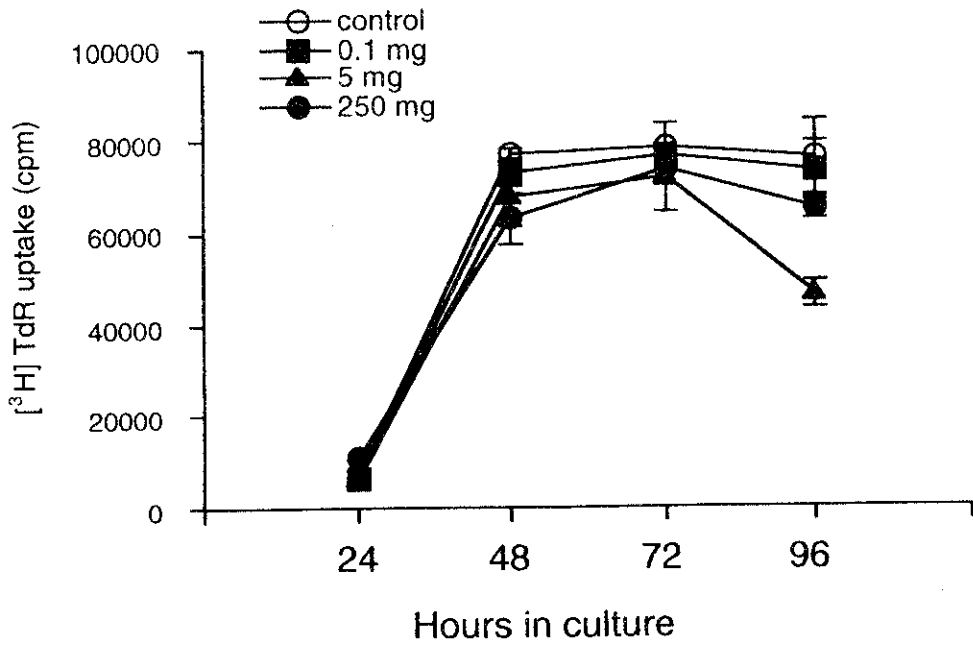


Fig. 3-5 No obvious difference was recognized in proliferative responses of splenocytes from single-fed TCR tg mice. TCR tg mice were fed with increasing dose of OVA. One week later splenocytes were prepared and cultured in the presence or absence of OVA for proliferative assay. The proliferative responses were measured on liquid scintillation. Data are expressed as the mean  $\pm$  SD of triplicates.

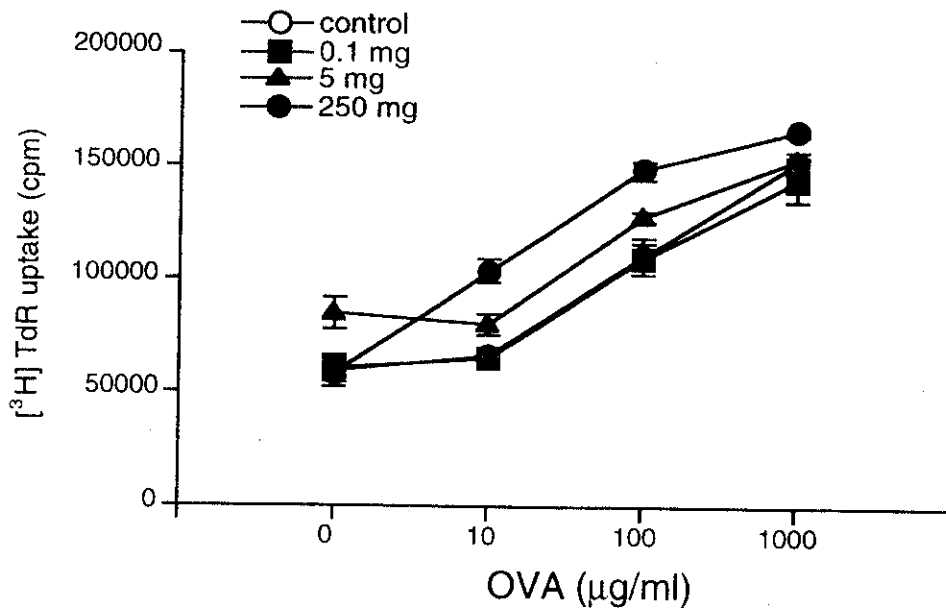
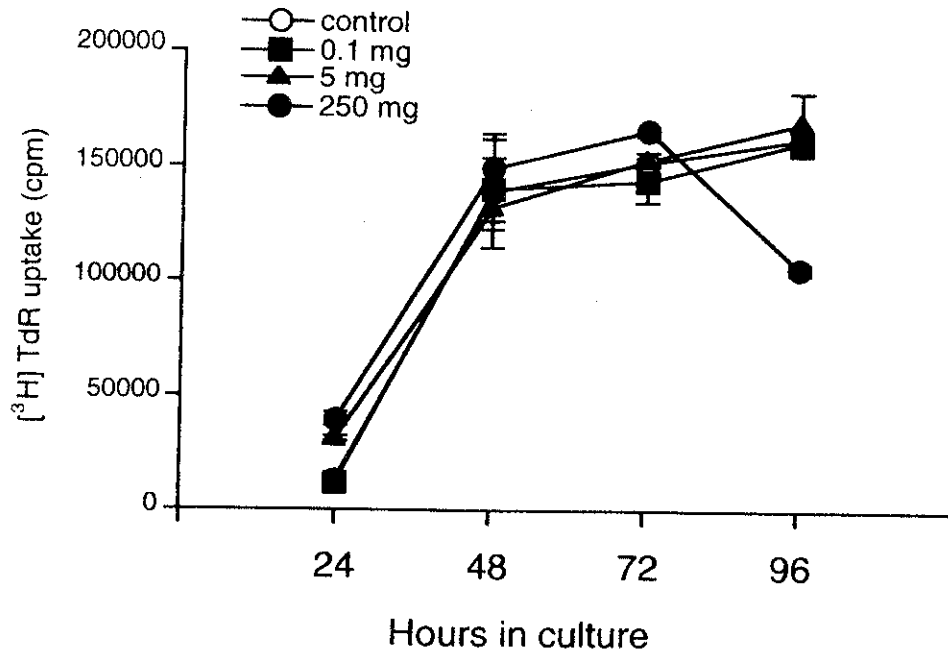


Fig. 3-6 No obvious difference was recognized in proliferative responses of splenocytes from single-fed TCR tg mice. TCR tg mice were fed with increasing dose of OVA. One week later PP cells were prepared and cultured in the presence or absence of OVA for proliferative assay. The proliferative responses were measured on liquid scintillation. Data are expressed as the mean  $\pm$  SD of triplicates.

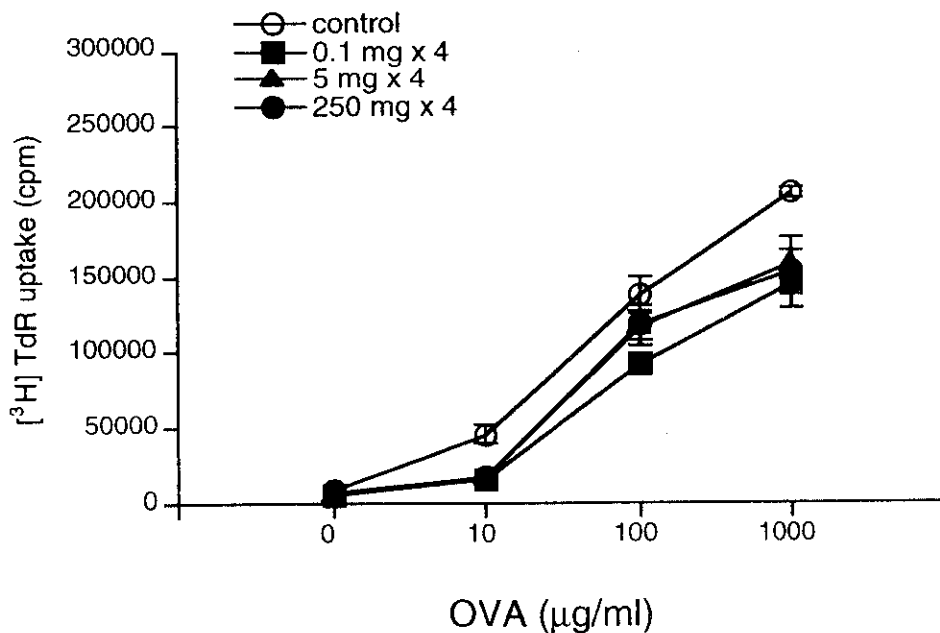
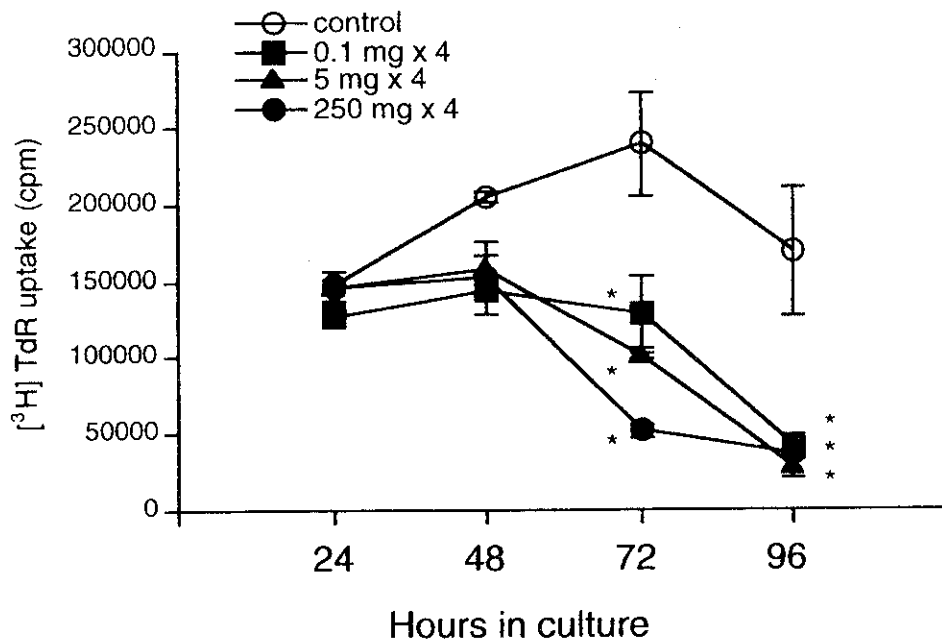


Fig. 3-7 No obvious difference was recognized in proliferative responses of splenocytes from 4 times-fed TCR tg mice. TCR tg mice were fed with increasing dose of OVA alternative days for 4 times. Two days later last feeding, splenocytes were prepared and cultured in the presence or absence of OVA for proliferative assay. The proliferative responses were measured on liquid scintillation. Data are expressed as the mean  $\pm$  SD of triplicates. The results are representative of at least two independent experiments. The values of responses in medium were all under 15,000 cpm. \*:  $p < 0.01$  vs. control group.

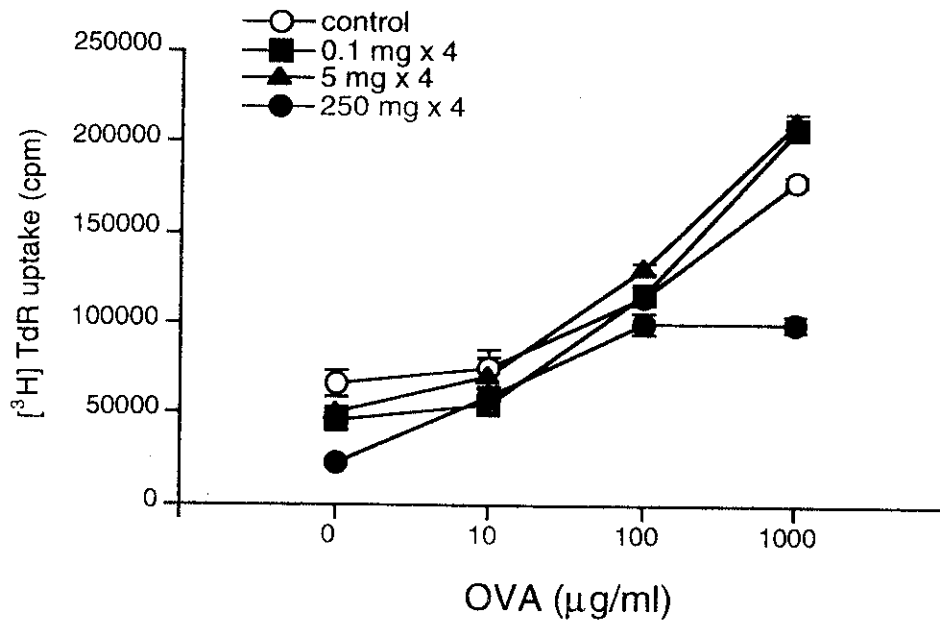
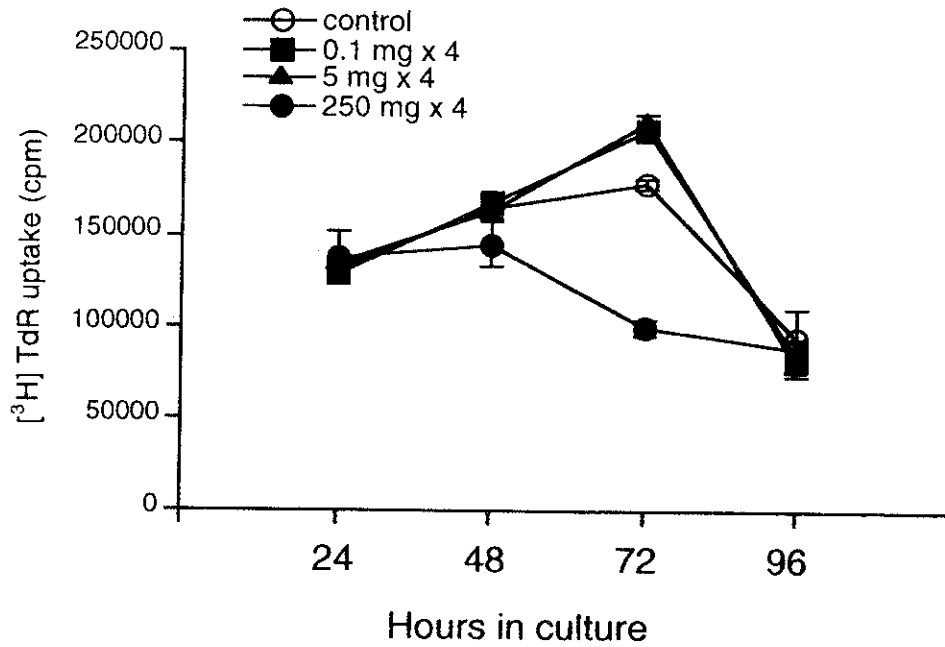


Fig. 3-8 . No obvious difference was recognized in proliferative responses of splenocytes from 4 times-fed TCR tg mice. TCR tg mice were fed with increasing dose of OVA alternative days for 4 times. Two days later last feeding, PP cells were prepared and cultured in the presence (1 mg/ml for top or 0-1 mg/ml for bottom) or absence of OVA for proliferative assay. The proliferative responses were measured on liquid scintillation. Data are expressed as the mean  $\pm$  SD of triplicates.

抗原を投与し、抗体価を上昇させる処置を施すことにより、経口投与する抗原量が抗体産生応答に与える影響を観察した。すなわち、7-3-7 TCR tg マウスに 0.1, 5, 250 mg の OVA を投与し、その一週間後 OVA をアジュバントである CFA とともに投与し、その 10 日後の血中抗体価を、また OVA/CFA 投与 10 日後、OVA を IFA とともに投与し、その 7 日後の血中抗体価を ELISA によって測定した (Fig. 3-9)。OVA/CFA 投与 10 日後の抗原特異的抗体産生応答において、0.1 mg 投与群は抗体産生の誘導が認められる個体もあったものの、抗原特異的総抗体量およびすべてのアイソタイプにおいて有意差は認められなかった。5 mg 投与群は抗原特異的総抗体価および IgG2a 抗体価は上昇する傾向にあった。示している結果においては匹数が足りず有意差検定はできなかったものの同様の別の実験では両方においてコントロール群との間に有意差が認められた (データ省略)。250 mg 投与群は抗原特異的総抗体価、IgG1 抗体価、および IgA 抗体価が上昇し、コントロール群との間に有意差が認められた。OVA/IFA 投与 7 日後の抗体産生応答において、すべてのアイソタイプで抗体価の上昇が見られたものの IgA を除くすべてのアイソタイプで群間に有意差は見られなかった (Fig. 3-10)。IgA については 250 mg 投与群で高い産生応答は維持され、コントロール群との間に有意差が認められた。以上の結果より、抗体産生応答においても投与量依存的に Th2 応答が誘導されることが明らかとなった。また、中投与量により Th1 応答が誘導され、Th1 応答も誘導されることが示唆された。

(4) 高投与量の抗原は糞中抗原特異的 IgA 産生を誘導する

経口抗原が腸管での IgA 産生応答を誘導することが報告されている。そこで、少数回の経口抗原の投与で IgA 産生応答が誘導されるかどうかを検討した。7-3-7 TCR tg マウスに OVA を 0.1 mg, あるいは 5 mg を 14 日間毎日、あるいは 250 mg を一日おきに 5 回投与し、最後の投与 1 週間後、糞中の抗原特異的抗体価を測定した (Fig. 3-11)。コントロール群、0.1 mg 投与群、5 mg 投与群では抗体産生応答は認められず 250 mg 投与群において IgA 抗体価が上昇した個体が存在した。なお、総抗体量においては差が認められなかった (データ省略)。

(5) 中投与量の抗原は DTH 応答を誘導する

抗体産生応答は Th2 優位の応答といわれる一方で DTH 応答は Th1 優位の応答とされている。異なる量の経口抗原で異なる抗体産生応答を誘導することが明らかとなったので、次に、他の *in vivo* の応答として DTH 応答を観察した。7-3-7 TCR tg マウスに 0.1 mg, 5 mg, 250 mg の OVA を投与し、1 週間後、水酸化アルミニウムゲルをアジュバントとして用い OVA を左後肢掌に、またコントロールとして水酸化アルミニウムゲルのみを右後肢掌に投与し、その厚さの変化を測定した (Fig. 3-12)。コントロール群は弱い DTH 応答を示し、0.1 mg 投与群はさらに弱い応答を誘導した。それに対し、5 mg 投与群において高い DTH 応答を示す個体が存在した。これは、



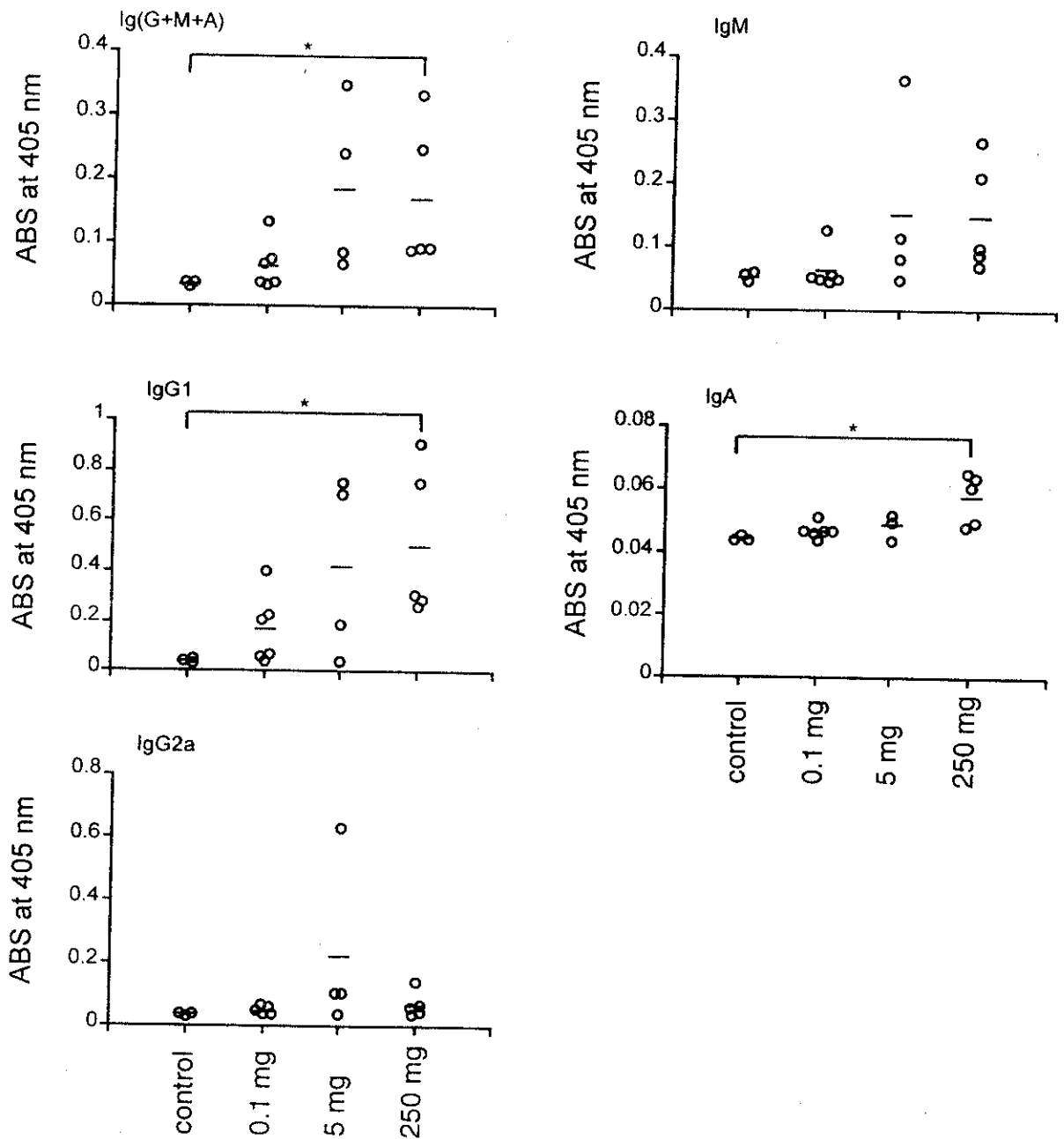


Fig. 3-9 . Antigen-specific IgG1 and IgA were induced increasingly with dosages of OVA at 10 days after immunization with OVA in TCR tg mice. Antigen-specific antibody after first immunization. TCR tg mice fed with increasing doses of OVA and 1 week later 0.1 mg OVA with CFA was immunized ip. Ten days later sera were prepared from tail blood. OVA-specific antibody titers were determined by ELISA. The means were expressed with bars. \*:  $p < 0.05$  vs. control group.

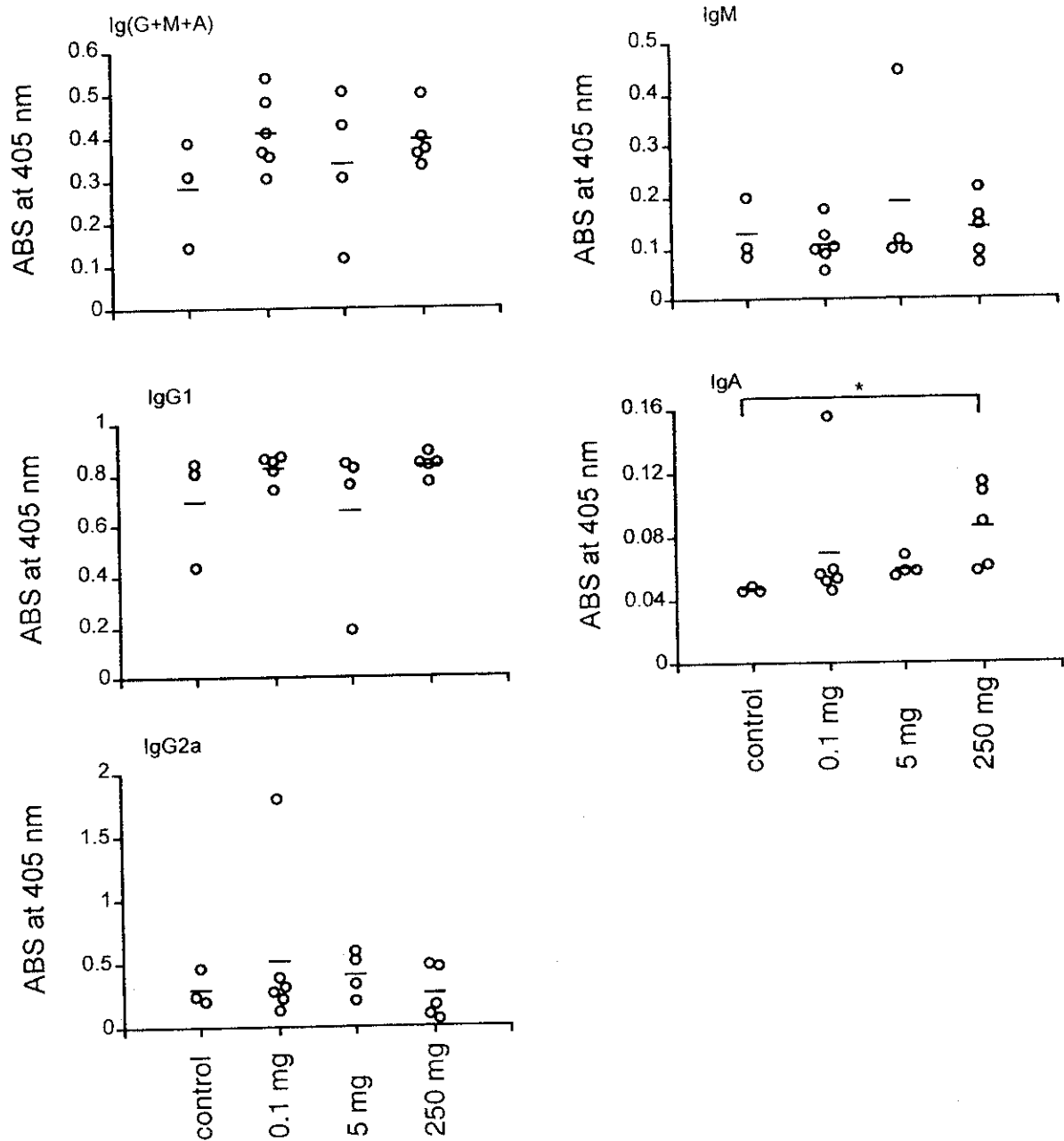


Fig. 3-10 Elevated antibody titers were retained after boosting in TCR tg mice fed with high dose antigen for IgA. TCR tg mice fed with increasing doses of antigen and 1 week later 0.1 mg OVA with CFA was immunized ip. Ten days later immunization, boosting immunization was executed and 7 days later sera were prepared. OVA-specific antibody titers were determined by ELISA. The means were expressed with bars. The results were representative of mainly four at least two similar experiments. \*:  $p < 0.05$  vs. control group.

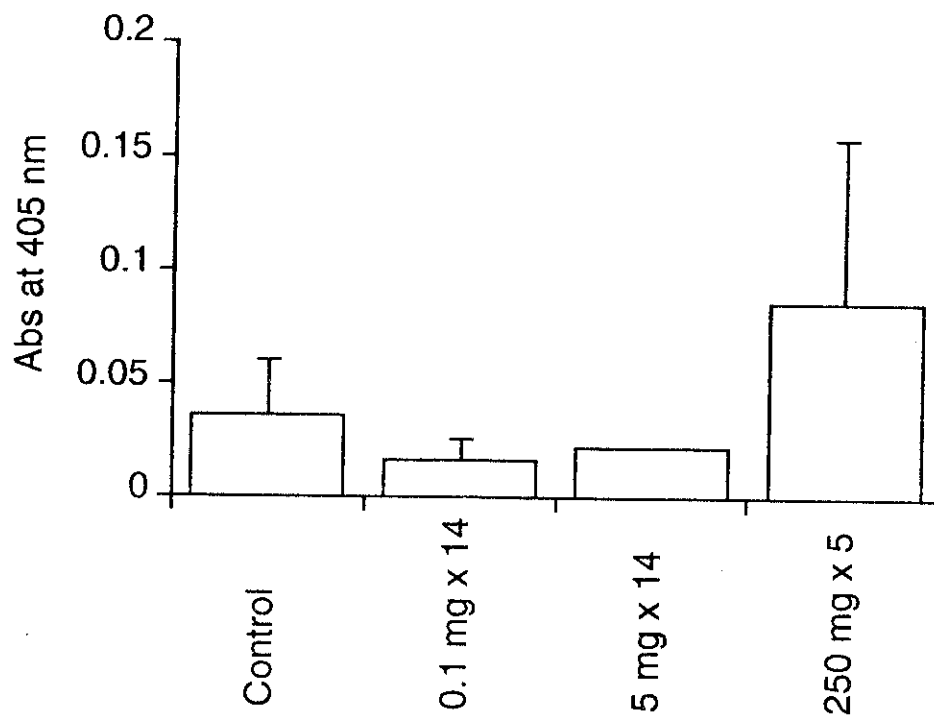


Fig. 3-11 Faecal IgA was induced in 250 mg-fed TCR tg mice. Mice were fed with various doses of antigen and IgA in faeces were determined by ELISA

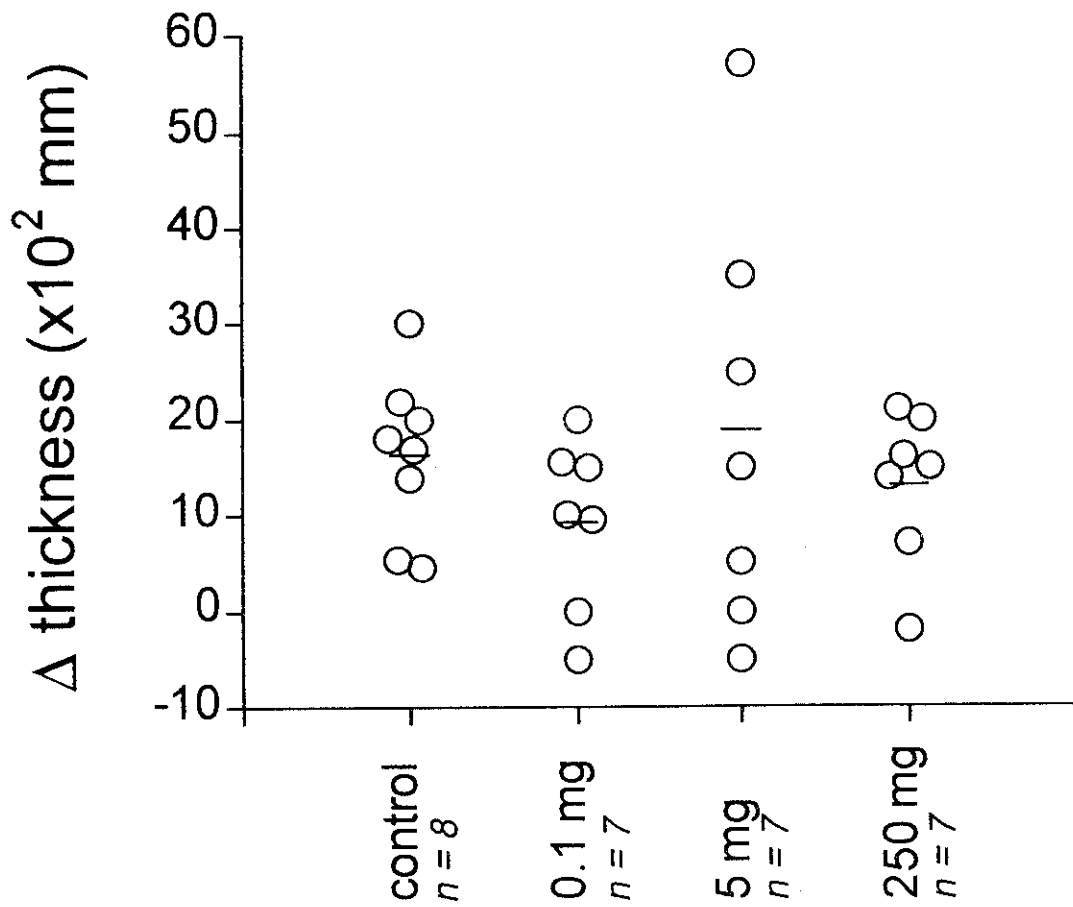


Fig. 3-12. DTH responses of TCR tg mice fed with various doses of antigen. Each circle indicates individuals. The means were expressed with bar.

抗体産生応答において、IgG2a が誘導された結果と一致する。また、250 mg 投与群は、弱い応答を示したものの、実験により多少応答が異なり、他の実験では高い応答を示す個体も存在した。

## 2. パイエル板細胞と脾臓細胞のサイトカイン分泌応答の比較

### 1) パイエル板細胞および脾臓細胞のサイトカイン分泌応答

T細胞は、未感作な状態から、抗原刺激を受けた後、エフェクター機能を有し、様々なサイトカインを効率よく産生する細胞へ分化する。また、T細胞に限らず、抗原提示細胞などからも分泌されるサイトカインはT細胞の分化に影響を与えるなど、様々な効力を有している。そこで、腸管での独特な応答がサイトカインにより説明できるのかを検討することを念頭に置き、まず、抗原未処理のパイエル板細胞および脾臓細胞のサイトカイン発現を検討した。抗原未処理の7-3-7 TCR tg マウスよりパイエル板細胞、および脾臓細胞を調製し、*in vitro*において様々な濃度のOVAにより刺激を行いサイトカイン分泌応答を解析した (Fig. 3-13)。その結果、脾臓細胞は抗原濃度依存的に IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-6 を分泌し、0.1 mg/ml の濃度で最も多量に IL-4 を分泌した。なお、IL-5 の分泌は認められなかった。これに対しパイエル板細胞は脾臓細胞と比較して、若干少量の IL-2, 同程度の IFN- $\gamma$ , 多量の IL-5 および IL-6 を分泌した。IL-4 の分泌は認められなかった。

(2) IL-5 分泌は抗原提示細胞が重要であり、

IL-6 分泌はT細胞が重要である

次に、これらのサイトカインの分泌がT細胞自体の能力によるものなのか抗原提示細胞により影響を受けるものなのかどうかを検討した。Fig. 3-14 に実験の概略を示すように、CD4<sup>+</sup>細胞は7-3-7 TCR tg マウスから調製し、抗原提示細胞はそのTCR tg マウスと遺伝的背景が類似したBALB/c マウスよりそれぞれパイエル板、脾臓より調製した。これらCD4<sup>+</sup>細胞と抗原提示細胞を組み合わせて培養し、*in vitro*抗原刺激に対するサイトカイン分泌応答をELISAによって観察した (Fig. 3-15)。その結果、IL-2 は実験により結果が不安定であるものの抗原提示細胞を脾臓より調製した場合高い分泌が認められた。IL-5 は抗原提示細胞をパイエル板より調製した場合、分泌が高く、IL-6 はCD4<sup>+</sup>細胞をパイエル板より調製した場合、高い分泌が認められた。なお、IFN- $\gamma$ , IL-4 においてはCD4<sup>+</sup>細胞、抗原提示細胞の由来により顕著な差は認められなかった。

## D. 考察

### 1. 経口投与された抗原に対する免疫応答の解析

TCR tg マウスを用いた解析により、投与量依存的にTh2 応答が誘導されることが明らかとなった。パイエル板細胞においても脾臓細胞においても異なる量の抗原の経口投与により異なる応答を示し、パイエル板は経口感作なしでもIL-5 の分泌が認められたものの、多量の抗原を経口投与することにより、両方の細胞においてIL-4, IL-5 といったTh2 型サイトカインの分泌亢進が認められた。また、異なる量の抗

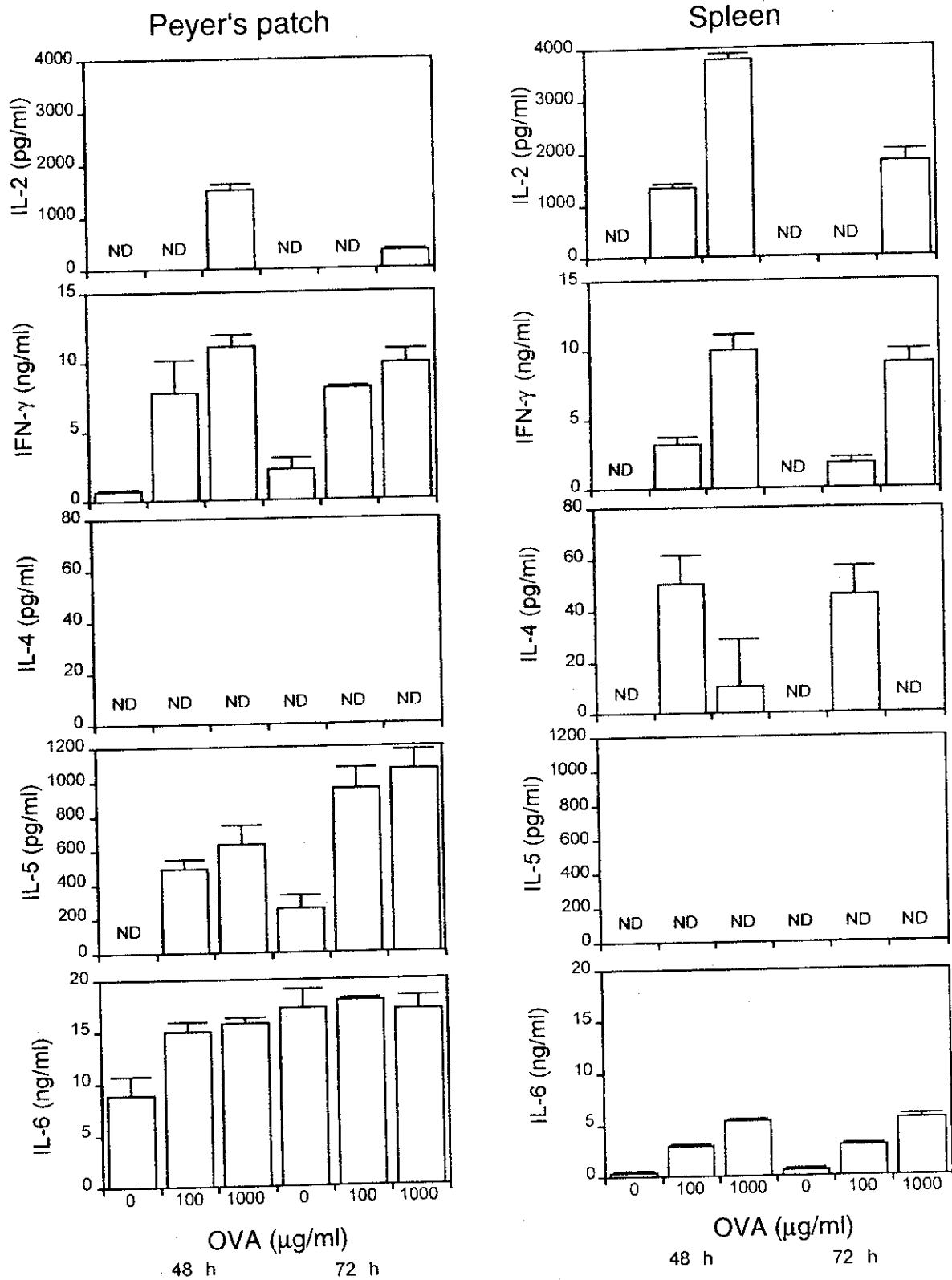


Fig. 3-13 IL-4 was secreted by splenocytes, and higher levels of IL-5 and IL-6 were secreted by Peyer's patch cells. Pooled splenocytes and PP cells were cultured and cytokine secretions at 48 h were determined by ELISA. The data represent mean  $\pm$  SE of triplicate samples. ND indicates not detectable. Lower limits of sensitivity were 250 pg/ml for IL-2, 0.25 ng/ml for IFN- $\gamma$ , 15 pg/ml for IL-4, and 125 pg/ml for IL-5.

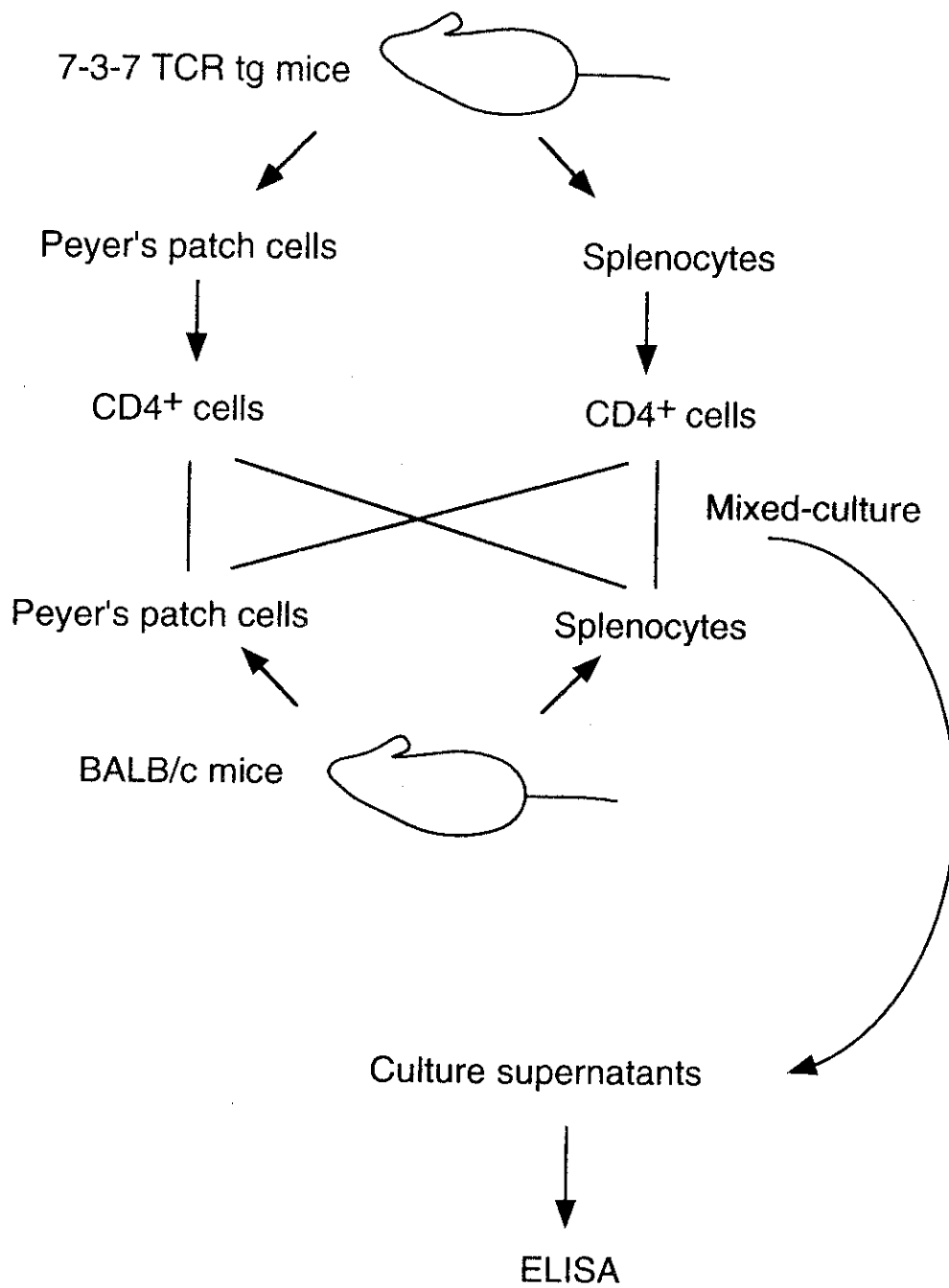


Fig. 3-14 Experimental design for CD4<sup>+</sup> cells and antigen-presenting cells mixed-culture.

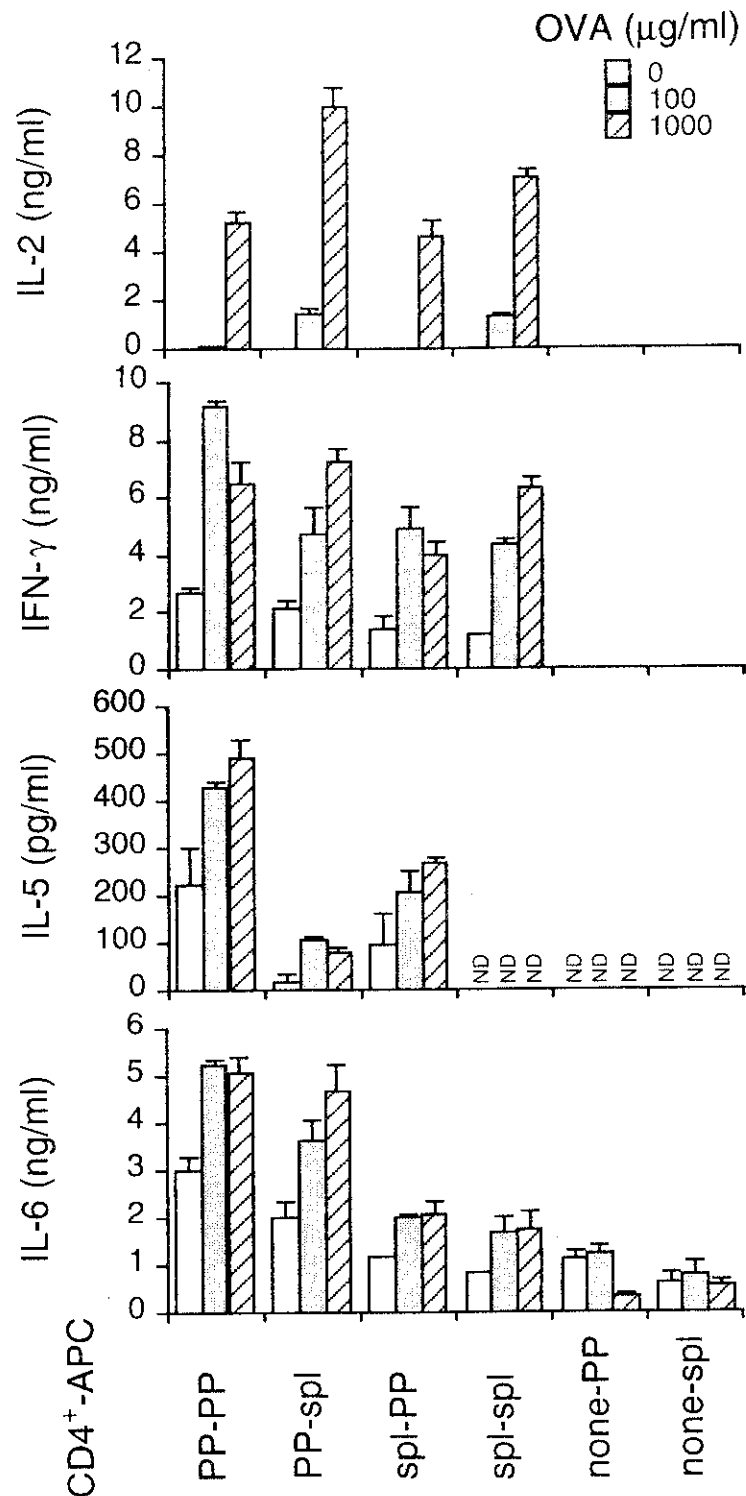


Fig. 3-15 A high level of IL-5 was induced in the culture with PP antigen presenting cells, while a high level of IL-6 was secreted independently of a antigen-presenting cells. CD4<sup>+</sup> cells were prepared from spleen or PP of untreated TCR tg mice and antigen-presenting cells were from spleen or PP of BALB/c mice. The CD4<sup>+</sup> cells and antigen-presenting cells were mixed and cultured in the presence of various concentration of OVA for determination of cytokine secretion. Cytokines in culture supernatants were determined by ELISA. The data represent mean  $\pm$  SE of duplicate samples. Lower limits of sensitivity were 0.06 ng/ml, 1.25 ng/ml, 30 pg/ml, and 0.6 ng/ml for IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-5, and IL-6, respectively.



原の投与により、脾臓細胞、パイエル板細胞のサイトカイン分泌応答に対応したアイソタイプを伴う抗体産生応答を示すことが明らかとなった。特に、高投与量の場合、血中において有意に IgG1 および IgA 産生が亢進され、腸管においても IgA 産生応答が誘導された。また、同時に脾臓細胞の IL-4 および IL-5 産生が亢進が認められ、パイエル板において、コントロール群で認められた IL-5 産生が亢進されると共に IL-4 産生も亢進された。これにより、抗原量の上昇に伴い IL-4 産生の亢進が認められ、それにより、抗体産生も誘起されることが示唆された。さらに、そのとき IL-5 により、IgA 産生も誘起されることも考えられた。また、パイエル板においては IL-5 発現が高く、パイエル板細胞の腸管での IgA 産生への寄与が示唆された。

抗原特異的に誘起される抗体産生応答は IL-4 の存在に大きく依存することが知られている。未感作 CD4<sup>+</sup> T 細胞の IL-4 および IL-5 の分泌は非常に低く、感作を受け、Th2 細胞に分化した細胞はこれらのサイトカインを分泌するようになる。しかしながら、これまで、通常のマウスを使った解析では抗原の経口投与のみでは IL-4 産生を誘導することが困難であり、抗原をアジュバントとともに投与し、その後応答を観察する必要があった。しかしながら、TCR tg マウスを用い、経口投与後の微妙な変化を観察することで、アジュバントの影響を排除して検討することができた。その結果、投与量により T 細胞の応答が異なり、in vitro の報告と同様に in vivo でも刺激の大きさにより IL-4 の産生しやすさが異なることが示唆された。

経粘膜投与により末梢での Th2 応答が誘導されやすいことが知られている。抗原を経口的に投与することにより容易に IL-2, IFN- $\gamma$  分泌, DTH 反応, IgG2a 産生応答の低下が誘導される。今回得られた結果は既報と一致している。しかしながら、これまでの報告では、Th1 細胞を抑制することに注目し、それらのヘルパー機能についてはあまり注目されてこなかった。Ito らは多量の抗原の経口投与後の抗体産生とサイトカイン分泌応答を観察したものの、投与量による影響は検討されていなかった。本研究では、投与量依存的に脾臓細胞、パイエル板細胞において Th2 型サイトカイン分泌の亢進が認められ、抗体産生応答は脾臓のサイトカイン分泌とよく関連していた。これらの結果より、抗原の経口投与により T 細胞は感作を受け、Th2 型サイトカインを分泌する機能的なヘルパー T 細胞へ分化することを示唆している。また、TCR tg マウスに OVA を含有する飼料を長期間摂取させることにより、非経口的免疫なしでも血中に抗体産生が誘導され (未発表データ)、今回の結果はこれと一致している。

抗原の経口投与により、末梢と同様に粘膜組織でも Th2 応答が優位になることが知られている。パイエル板および腸管 LP でも Th2 応答が優位になることが報告されており、今回の結果と合致する。抗原の経口投与により、抗原特異的 IgA 産生応答が腸管の粘膜組織で誘導され、これらは腸管のリンパ球により担われていると考えられている。今回の結果により、抗原の経口投与により、腸管内だけでなく、血中にも IgA 産生が誘導されることが明らかと

なった。また、飼料中に OVA が含まれる場合も血中に IgA 産生が誘導されることも観察されている。しかしながら、これらの IgA 産生応答において、パイエル板で IgA 産生細胞へのヘルパー機能を有する T 細胞がパイエル板で生成し、他の末梢組織へ移動したのかどうか、あるいは、パイエル板で IgA 産生を運命付けられた B 細胞が末梢へ移動し IgA 抗体産生を行ったのかなど、IgA 産生応答がどこで誘導されているかについてはまだ不明であり、今後の解析が必要である。

中投与量 (5 mg) の抗原の経口投与により、免疫後、血中に IgG2a 抗体が誘導された。また、その量の投与後、DTH 応答が高い個体が認められた。先に述べたように抗原の経口投与により、Th2 応答が優位になる一方で、Th1 応答も場合により誘導されることが報告されている。Yoshida らは低投与量の抗原の経口投与により、脾臓細胞の IFN- $\gamma$  分泌を誘導し、また、免疫後 IgG2a 抗体が誘導されることを報告している。高投与量の経口抗原でも、IFN- $\gamma$  が誘導される場合もあり、また、TCR tg T 細胞を再構築した BALB/c マウスに抗原を経口投与することにより、IFN- $\gamma$  産生が誘導されることも報告されている。また、担体に吸着させた OVA を経口投与することにより、IFN- $\gamma$  産生細胞が脾臓細胞中に出現することも報告されている。

未感作 CD4<sup>+</sup> T 細胞が Th1 あるいは Th2 細胞へ分化する際に、刺激時の抗原濃度が影響を与えることが明らかとなっている。抗原ペプチドと MHC 分子との親和性、おそらく抗原-MHC 分子複合体と TCR との親和性が T 細胞の分化を決定していると

考えられている。すなわち、抗原提示の際、TCR と抗原-MHC 複合体と複合体を形成している数、アビディティにより決定されていると考えられている。高投与量および低投与量の抗原はそれぞれ多数および少数の TCR-抗原-MHC 分子複合体を形成することが考えられ、それぞれどちらかのサブセットの Th を誘導していると思われる。高量あるいは低量のどちらが Th1 あるいは Th2 を誘導しているのかについて統一した見解はとれてない。低量の抗原は Th1 を誘導し、中量あるいは高量は Th2 を誘導するといった報告がある一方で、その逆も報告されている。Constant と Bottomly はそれらの差異は用いた抗原の種類、すなわち、病原体か可溶性抗原の違いであることを提唱している。この説によると可溶性抗原であるタンパク質の高量投与は Th1 を誘導することになる。しかしながら今回の結果は、タンパク質抗原の高量投与は Th2 を誘導した。この矛盾は次のことが原因であると考えられる。抗原投与経路、可溶性抗原の種類、T 細胞と抗原提示細胞の比率などが考えられる。Hosken らおよび Constant らは低量ではどちらも Th2 を誘導するとしながらも、それぞれ高量の OVA ペプチドは Th2 を誘導し、高量のハトチトクローム c ペプチドは Th1 を誘導することを報告している。これによると抗原の性質により異なった応答を誘導することが伺われる。このように同様のモル数であっても、あるペプチドは Th1 を誘導し、あるペプチドは Th2 を誘導する。抗原提示を受ける T 細胞の他の全体の T 細胞に対する割合が重要であるという報告もある。TCR tg マウスはかなり大きな単一の T 細胞集団

を有し、抗原特異的 T 細胞の抗原提示細胞に対する割合は通常のマウスと比較してかなり高くなっている。今回用いた 250 mg という高量であっても抗原特異的細胞集団全体を感作するには不足していた可能性もある。通常マウスにおける高量は TCR tg マウスにおける低量であることも考えられる。また、抗原を経口投与することで Th2 細胞より Th1 細胞は容易に寛容が誘導されることが知られている。アビディティーも寛容誘導に影響している。今回得られた結果によると、中量は Th1 および Th2 の両方応答を誘導し、高量は Th2 のみの応答を誘導した。中量によるアビディティーは Th1 および Th2 細胞への両方の分化を誘導し、高量によるアビディティーは Th2 細胞への分化を誘導している可能性がある。

抗原の経口投与により経口免疫寛容と呼ばれる抗原特異的低応答性が誘導されることはよく知られている。しかしながらその機構については不明瞭な部分が多い。低応答性は T 細胞の *in vitro* での低増殖性、T 細胞のサイトカインの低分泌性、血中抗体産生の低応答性、低 DTH 応答性などにより指標とされている。今回、TCR tg マウスに抗原を経口投与することにより、DTH および抗体産生応答の亢進が認められたものの、寛容状態を誘導することはできなかった。その原因として、抗原特異的 T 細胞の数に対しての抗原量の不足、投与回数の不足、投与期間の不足などが挙げられる。今回用いたマウスとは異なる TCR tg マウスである DO11.10 TCR tg マウスを用いて Weiner らは 500 mg あるいは 5 mg の OVA を 5 回投与し、脾臓 T 細胞の増

殖応答および投与後皮下免疫により誘導される血中抗体産生応答を抑制したことを報告している。今回用いた TCR tg マウスでも 250 mg を 8 回以上投与することにより脾臓 T 細胞の増殖応答が抑制されている (データ省略)。このように、単回あるいは 4 回の投与では寛容を誘導するには回数が不足している可能性がある。通常のマウスでは抗原の経口投与により容易に寛容が誘導される一方で、TCR tg マウスには誘導が困難であることも報告されている。TCR tg マウスは抗原特異的な単一の TCR を有する T 細胞が大部分である。それだけ大多数の T 細胞を感作するには超高量の抗原が必要である一方で、活性化は少数のポピュレーションだけで観察される。

本研究により、投与量が抗体産生応答などの免疫応答に与える影響を観察できた。今回得られた結果は、投与量と Th1 および Th2 型免疫応答を解析するのに重要な知見である。しかしながら、今回用いた条件では、寛容を誘導できなかった。寛容を解析するためには、さらなる検討が必要である。

## 2. パイエル板細胞と脾臓細胞のサイトカイン分泌応答の比較

本研究では、TCR tg マウスを用い T 細胞に注目し解析を行い、抗原特異的応答を観察することにより、パイエル板細胞は、抗原に感作されてない状態でも、抗原刺激に対し、脾臓細胞と比して IL-5, IL-6 の分泌が高いことが示され、パイエル板細胞が抗原に初めて遭遇する場合も、腸管における IgA 産生にサイトカインを通じて関与

し、それを亢進していることが示唆された。

さらに、混合培養の結果より、IL-6 の分泌にはパイエル板 T 細胞が重要であり、IL-5 の分泌にはパイエル板抗原提示細胞が重要であり、パイエル板細胞は脾臓細胞とは、T 細胞も抗原提示細胞も異なることが示唆された。パイエル板細胞は IgA 産生の誘導部位と考えられており、これまでも抗原の経口投与後パイエル板 CD4<sup>+</sup> T 細胞において IL-5 分泌が亢進すること、および抗原の経口投与後、パイエル板において TGF- $\beta$  産生細胞が生成することなどが報告され、また、一方で、パイエル板樹状細胞は T 細胞存在下 B 細胞の IgA 産生を亢進することも報告されている。これらより、T 細胞および抗原提示細胞の両方が IgA 産生に関与していることが示唆されていた。しかしながら、T 細胞はそれらのサイトカインを通じて関与していることは示唆されながらも、そのような T 細胞がいかにして誘導されたか、また、抗原提示細胞はどのような機構で IgA 産生応答に関与するかは明らかとなっていなかった。今回得られた結果は、T 細胞だけではなく、抗原提示細胞もサイトカインを通じて直接的に IgA 産生応答を亢進する機能を有することを示唆するものであり、その機構の解明に有用であると考えられる。

### 3. 総合的考察

本研究では、タンパク質抗原の経口的摂取により誘導される免疫応答の誘導部位として考えられている腸管のパイエル板細胞に注目し、腸管における IgA 応答を誘起していると考えられるサイトカイン分泌応答を脾臓細胞とパイエル板細胞で比

較し検討した。

これまで、腸管における IgA 産生応答機構の解明は、まず、B 細胞が注目され、*in vitro* での研究を中心に IgA 産生を亢進するような因子の検索が行われ、IL-5、IL-6、TGF- $\beta$  などが同定された。次に、そのサイトカインを発現する細胞として T 細胞が注目され、*in vivo* において感作した T 細胞により産生されるサイトカインについて主に研究が行われ、確かにパイエル板 T 細胞が影響を与えていることが示唆された。しかしながら、パイエル板において T 細胞が他の末梢のそれと異なることが報告されてきたものの、それらは感作後の応答を観察したものが主であり、その異なるサイトカイン応答がいかにして誘導されたのかは不明であった。次に着目されるのはその異なるサイトカイン応答が細胞集団の違いにより引き起こされたものかどうかである。本研究では、その探求を行った。

まず、TCR tg マウスに異なる量の経口抗原が脾臓細胞のサイトカイン分泌と血中抗体のアイソタイプおよびパイエル板細胞のサイトカイン分泌と糞中抗体のアイソタイプのそれぞれ相関した異なる免疫応答を誘導することが明らかとなった。さらに *in vitro* で抗原感作を受ける前のパイエル板細胞の特性を解析した。その結果、IgA 産生応答に関与する2つのサイトカイン、IL-5 および IL-6 の産生がパイエル板細胞において高いことが示され、パイエル板細胞の IgA 産生への関与の示唆を強めると共にそれらのサイトカインは異なる制御を受けていることを明らかにした。パイエル板における高い IL-5 分泌には抗原