

論文の内容の要旨

論文題目 ランゲルハンス細胞における IL-12 産生調節機構

指導教官 玉置 邦彦 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成9年4月入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 多田 弥生

IL-12 は主に抗原提示細胞により産生されるサイトカインで、T 細胞や NK 細胞を活性化して IFN- γ の産生を誘導する。さらに、この IFN- γ の産生誘導とも関連して naive T 細胞を Th1 系へと強力に誘導し、様々な免疫反応における Th1/Th2 バランスを制御する。ランゲルハンス細胞 (LC) においては、最近、ヒトランゲルハンス細胞が IL-12 を産生することが報告されたが、その産生調節機構についてはいまだ不明な点が多い。そこで、我々は抗 I-A^d 抗体を用いたパンニング法により BALB/c マウス皮膚から高純度の LC (>95%) を精製し、その IL-12 産生調節機構について検討したので報告する。まず、ELISA を用いた解析で、この精製した LC が IL-12 p40 を産生し、また、抗 CD40 抗体と IFN- γ による刺激が、他の抗原提示細胞と同様に、その産生を亢進することを確認した。次に、特に LC の分化、成熟に重要な GM-CSF と TGF- β に注目して LC の IL-12 産生調節機構について解析した。驚くべきことに GM-CSF は抗 CD40 抗体/IFN- γ 刺激下 LC の IL-12 p40 産生を強く抑制した (抑制率=97.0 \pm 0.9%: GM-CSF 1 ng/ml)。また、IL-12 に反応性の T 細胞クローンである 2D6 細胞を用いた bioassay では、IL-12 p40 の結果が実際の IL-12 活性の変化を反映したものであることを確認した。皮膚において GM-CSF の主な産生細胞はケラチノサイト (KC) であ

るので、実際に KC により産生された GM-CSF が LC の IL-12 p40 産生を抑制できるかどうかを調べた。予想通り、KC の 48 時間培養上清も LC の IL-12 p40 産生を抑制し、この抑制は抗 GM-CSF 抗体により中和された。IL-1 α (1 ng/ml) 刺激下 KC は無刺激下 KC と比較し GM-CSF の産生が亢進しており (60.9 \pm 0.2 pg/ml vs 20.9 \pm 1.7 pg/ml)、その培養上清はより強力に抗 CD40 抗体/IFN- γ 刺激下 LC の IL-12 p40 産生を抑制した (抑制率=89.4 \pm 1.4% vs 58.2 \pm 8.3%)。KC により産生される GM-CSF が LC の IL-12 産生を強く抑制するという今回の結果は、Th2 系疾患であるアトピー性皮膚炎 (AD) 患者の KC では GM-CSF の産生が亢進しているという事実と照らし合わせ、その病態を考えるうえで大変興味深いと思われた。

次に TGF- β による LC の IL-12 産生調節機構につき検討した。まず、半定量的 RT-PCR によってはじめて LC が KC とともに TGF- β II 型受容体を有することを証明した。続けて、TGF- β_1 が LC の CD40 発現を抑制するにもかかわらず、抗 CD40 抗体/IFN- γ 刺激下 LC の IL-12 p40 産生を促進することを観察した。2D6 細胞を用いた bioassay は、この結果が実際の IL-12 生理活性を反映したものであることを示した。さらに、GM-CSF と TGF- β の両者の量的バランスが LC の IL-12 産生量を決定するという重要な知見を得た。

以上、我々は皮膚微小環境において、GM-CSF と TGF- β が Th1/Th2 バランスを決定する重要なサイトカインであることを示した。これら 2 つのサイトカインの皮膚での産生機序、量的バランスを検討することは、様々な Th1 系、Th2 系の皮膚疾患の病態の理解と治療につながると考える。