

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 中江 進

本論文は序章、1～5章、考察及び総括、引用文献からなる。1章は interleukin-1 (IL-1) による抗体産生とT細胞の活性化の分子機構について、2章は抗体産生応答における IL-1 α と IL-1 β の役割の違いについて、3章は接触型過敏症応答における IL-1 α と IL-1 β の役割の違いについて、4章は接触型過敏症応答における IL-1 と tumor necrosis factor α (TNF α)の作用の違いについて、そして5章では IL-17 欠損マウスの作製とアレルギー応答における IL-17の役割について述べられている。

IL-1 や TNF α は急性炎症時における発熱誘導因子という位置付けだけでなく、免疫細胞の活性化にも大きく関与することが知られている。IL-1 欠損マウスや TNF α 欠損マウスの作製が 1990 年代に相次いで報告され、急性炎症応答におけるそれらサイトカインの役割が明らかにされた。しかしながら、これらサイトカインによる免疫細胞活性化の分子機構はまだ十分には理解されていない部分が多い。論文提出者は同じレセプターに結合してよく似た機能を発揮することが知られている IL-1 α と IL-1 β 、同じく IL-1 と重複した作用を示すことが知られている TNF α に注目し、これらのサイトカイン遺伝子欠損マウスを利用して、これら3つの分子の免疫系に於ける機能と役割分担を明らかにすることを試みている。

1章では抗原提示細胞が産生する IL-1 が抗原特異的なT細胞の活性化に必須であり、その機構はこれまでによく知られている CD28-CD80/CD86 経路には依存しないことを初めて証明した。そして IL-1 はT細胞上に CD40L や OX40 などの副シグナル分子を誘導することにより、T細胞とB細胞の細胞間相互作用を促進してB細胞の抗体産生を高めることを明らかにした。この成果は、これまで漠然としていた IL-1 による免疫応答の促進機構を明確にただけでなく、自然免疫による獲得免疫活性化の分子機構を明らかにした重要な知見である。

2章では1章での解析を発展させ、抗体産生応答には IL-1 α よりも IL-1 β が重要な役割を持っていることを明らかにした。IL-1 α 及び IL-1 β 欠損マウスを用いて、免疫応答における IL-1 α と IL-1 β の作用に明白な違いがあることを示した最初の報告である。

3章ではアレルギー応答の一つである接触型過敏症応答において、抗体産生応答と

は対照的に IL-1 β よりも IL-1 α が発症に重要な役割を果たしていることを明らかにした。これは、接触型過敏症の誘導過程で、皮膚のランゲルハンス細胞が抗原を補足し、リンパ節で T 細胞に提示する段階で、ランゲルハンス細胞が産生する IL-1 α がアレルゲン特異的な T 細胞の活性化に必須であるためであることを示した。

4章では、接触型過敏症の誘導における IL-1 と TNF α の役割の違いをこれらのサイトカインの欠損マウスを用いて解析している。3章で示したように IL-1 はアレルゲン特異的な T 細胞の活性化に必要であるが、TNF α は必須でないことが分かった。一方、局所の炎症誘導には IL-1 と TNF α はともに必要であり、その際 IL-1 の下流に TNF α が位置することを明らかにした。IL-1 によって誘導された TNF α は、炎症局所で種々の接着分子やケモカインを誘導することが分かったが、中でも活性化 T 細胞の浸潤を引き起こすケモカインである IP-10 の発現を誘導し、この IP-10 を介して局所に炎症が惹起されることを示した。この成果は T 細胞依存的な慢性炎症疾患に見られる炎症誘導の分子機構の解明に大きく寄与するものである。

5章では炎症性サイトカインの一つである IL-17 の遺伝子欠損マウスを作製し、アレルギー応答における役割を検討している。IL-17 は前出の IL-1 や TNF α と良く似た生理活性をもち、IL-1 や TNF α は炎症時にマクロファージや血管内皮細胞などから産生されるのに対し、IL-17 は活性化及び記憶 T 細胞によってのみ産生される。IL-17 欠損マウスを用いて、接触型過敏症や遅延型過敏症、及び気道過敏症における役割を調べたところ、IL-17 は IL-1 と同様にアレルゲン特異的な T 細胞の活性化に必要であることが示された。また、IL-17 は IL-1 により誘導されることや、TNF α とは異なる作用を持つことが明らかにされた。この結果、IL-17 は多くのアレルギー応答の誘導に重要な役割を演じていることが、初めて明らかとなった。

以上、1章から5章で得られた結果から T 細胞依存的な炎症性免疫応答における IL-1 α/β 、TNF α 、及び IL-17 の機能的特異性と重複性が明らかとなった。これらの知見は、様々な免疫不全や自己免疫病などの治療に大きく貢献することが期待される。

本研究は岩倉洋一郎らとの共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究の立案をし、それに従って実験を遂行したもので、論文提出者の寄与が十分であると判断した。

したがって、博士（農学）の学位を授与できると認める。