

申請者氏名 松木 大造

論文題目:

Roles of the IL-1/IL-1 Receptor Antagonist System in the Homeostasis of the Body
(生体の恒常性維持における IL-1/IL-1Ra システムの役割)

炎症性サイトカインの一つである Interleukin-1 (IL-1)は、自然免疫系や獲得免疫系の活性化により、感染防御や炎症反応に関与する生体内因子として知られている。最近、IL-1 はこの他にストレス応答や発熱、生殖機能、摂食・飲水行動、睡眠など生理活動にも関わっていることが分かってきた。したがって、IL-1 は免疫・神経・内分泌系にわたる多様な生理活性を持つことが考えられる。

発生工学的手法を用いた IL-1 関連遺伝子欠損(KO)マウスが作製された結果、これまで IL-1 の寄与が示されていた急性炎症応答における役割が明確にされただけでなく、炎症誘導時の発熱や中枢神経系を介したストレス応答においても IL-1 が非常に重要な役割をもつことが初めて明らかにされた。さらに、IL-1 のシグナルを阻害する IL-1Ra 遺伝子の KO マウスにおいては、過剰な IL-1 シグナルが入っている、或いは入りやすくなっている状態であることを反映して、関節炎を発症するなどの様々な異常を示すことが明らかとなった。IL-1 関連 KO マウスにおける表現型は、IL-1 の生理的な状態での役割を示すものでありながら、その作用機序や発症機構については未だ完全な理解に至っていない。このような現状に鑑み、本研究は IL-1 関連 KO マウスを用いて、生体の恒常性の維持における IL-1/IL-1Ra システムの役割、及びその破綻によって発症する自己免疫疾患の分子機構を明らかにすることを目的として解析を行い、以下の結果を得ている。

1. エネルギー代謝・脂質代謝に於ける IL-1 の役割

古くから IL-1 には摂食抑制作用があることが知られており、感染時などに見られる食欲低下は炎症に伴い誘導された IL-1 の作用が原因であると考えられている。一方、定常状態においても過剰に IL-1 が作用すると考えられる IL-1Ra KO マウスでは、炎症の有無に関わらず、体重増加が悪く、野生型マウスに比べて 20 週齢時で約 15%の体重低下を示した。しかしながら、体重当たりの摂餌量や、摂食制御に関わる視床下部ホルモンの発現、及び絶食・再食応答、熱産生、呼吸消費量において野生型及び IL-1Ra KO マウスで変わらないことから、食欲に関わる神経系の変化やエネルギー消費の異常による影響ではないことが示唆された。また、IL-1Ra KO マウスが著しい脂肪組織の萎縮を呈することから、等カロリー高脂肪食負荷により、脂肪蓄積能を検討した結果、IL-1Ra KO マウスでは血中から組織への脂肪取り込みの障害が起こっていることが示唆された。この原因として、IL-1Ra KO マウスではインスリンの分泌に障害があること、さらにインスリンによる脂肪蓄積作用を触媒する酵素であるリポ蛋白リパーゼの活性が低下していることがわかった。この結果、生体の恒常性の維持に不可欠なエネルギー代謝機構の制御に IL-1/IL-1Ra システムが深く関与することが明らかになった。

2. 動脈炎に於ける IL-1 の役割

BALB/c 背景の IL-1Ra KO マウスは、自己免疫性関節炎の他、動脈炎や皮膚炎も自然発症するが、その発症及び病態形成の分子機構は明らかにされていない。そこで、IL-1Ra KO マウスにおける動脈炎発症機構の解明を目的として、以下の解析を行った。

BALB/c 背景の IL-1Ra KO マウスは、様々な炎症病態(石灰化、血管新生、軟骨細胞様細胞・

泡沫細胞の出現)を伴う大動脈弁周囲の動脈炎を発症する(12週齢で発症率 50%)。IL-1Ra KO マウスの骨髄細胞移植及び T 細胞により野生型マウス、T 細胞を欠損したヌードマウスそれぞれに動脈炎を誘発できることから、その発症に骨髄細胞由来の免疫細胞、特に、IL-1/IL-1Ra システムの破綻によって異常に活性化された T 細胞による自己免疫性疾患であることが示された。次に、炎症性免疫応答に深く関わる IL-6 や Tumor Necrosis Factor α (TNF α) の寄与に関して、KO マウスを用いて大動脈弁部の炎症病態を検討した。その結果、IL-1Ra x TNF α ダブル KO マウスでは大動脈炎の発症が強く抑制されたのに対し、IL-1Ra x IL-6 ダブル KO マウスでは逆に発症率の上昇が認められた。以上より、IL-1Ra KO マウスの動脈炎の発症が IL-1/IL-1Ra システムの破綻による T 細胞の異常な活性化によること、炎症性サイトカインとして TNF α が極めて重要な役割を演じていること、逆に IL-6 は抗炎症作用を持つ可能性があることが示唆された。

3. EAE に於ける IL-1 の役割

次に、抗原が明らかな EAE を誘導することにより、自己免疫の発症における IL-1/IL-1Ra システムの役割について解析を行った。

MOG を百日咳毒素とともに免疫することにより誘導した EAE は、IL-1 α / β KO マウスでは、ほぼ完全に発症が抑制された。また、百日咳毒素を使わずに自己抗原を投与した場合、野生型マウスでは EAE の発症頻度及び重症度が低下するにも関わらず、IL-1Ra KO マウスでは症状が変わらなかった。このとき、IL-1 α / β KO マウスでは、自己抗原特異的な T 細胞の増殖能及び T 細胞による炎症性サイトカインの産生量が低下しており、IL-1Ra KO マウスでは逆に亢進していることがわかった。この結果から、IL-1/IL-1Ra システムの異常によって自己抗原に対する免疫寛容が破綻し、自己反応性の T 細胞によって、動脈炎や EAE の発症が引き起こされていることが示唆された。

このように、本学位論文は、IL-1/IL-1Ra システムの調節・制御機構の異常が内分泌系や免疫系の異常を引き起こし、IL-1 がこれまで考えられていたような炎症のメディエーターであるだけでなく、免疫系以外での多様な作用によって生体の恒常性の維持を担う中枢因子として機能していることを示したもので、生物学の進歩に寄与することが極めて大きい。その内容の一部は、すでに *Journal of Experimental Medicine* に公表されており、他の部分も国際ジャーナルに投稿する予定である。本研究は、数名の当該研究室、学外研究者との共同研究であるが、その実験計画と解析の主要部分は、論文提出者自身によるものであり、その寄与は十分であると判断される。また、審査会における質疑応答は多岐にわたったが、必要な部分は学位論文の最終稿に反映されている。

よって、審査委員一同は本論文が博士(農学)の学位論文として価値あるものとして認めた。