

論文審査の結果の要旨

氏名 南部 あや

本論文は 2 章からなる。主題は、炎症性サイトカインの免疫調節因子としての機能の解析であり、第一章は遅延型過敏症(DTH)反応における IL-1 の機能について、第二章は T 細胞の活性化における IL-16 の機能について述べられている。

サイトカインとは、さまざまな細胞間での主要な情報交換を担う、多種多様なタンパク質の総称である。サイトカインを炎症制御の観点から大別すると、炎症性サイトカイン、抗炎症性サイトカインに分けられる。近年、これらのサイトカインの中で、炎症制御だけでなく、免疫調節機能を持つものも報告されてきている。申請者は、自己免疫疾患や感染症を制御する免疫機構に関心を持ち、これらの疾患に重要な役割を果たすことが知られている炎症性サイトカインである IL-1 と IL-16 の、T 細胞に対する免疫調節サイトカインとしての機能に着目して解析を行っている。

第一章において、申請者は IL-1 の T 細胞を中心とした免疫調節機構に着目し、DTH 反応における IL-1 の機能を IL-1 遺伝子欠損マウス(KO)を用いて解析している。

IL-1 は炎症の惹起や免疫系の活性化を通して外来抗原からの生体防御に重要な役割を持つサイトカインである。IL-1 には IL-1 α と IL-1 β が存在し、他に受容体の IL-1RI や抑制性因子である IL-1Ra、IL-1RII によってそのシグナルが調節されている。申請者は IL-1 α/β 、IL-1RIKO では DTH 反応が低下し、逆に IL-1RaKO では増悪化することを見いだした。足蹠への T 細胞やマクロファージといった炎症性細胞の浸潤が IL-1 α/β 及び IL-1RI KO では減少し、IL-1Ra KO では増加していることを病理像によって示した。免疫後の、抗原に対するリンパ節細胞増殖試験の結果は、IL-1 α/β 、IL-1RIKO では増殖能が低下しており、それに伴い IFN- γ の産生量も低下していた。また IL-1RaKO ではそれらが亢進していることから、IL-1 が抗原特異的な記憶 T 細胞の生成過程に重要な役割を果たしていることを示した。更に、血中の抗原特異的な抗体価も WT に対し IL-1 α/β 及び IL-1RI KO では低く、IL-1Ra KO マウスでは高かった。T 細胞における IL-1 の役割を明らかにするため、抗原感作後の T 細胞の移入実験と樹状細胞との共培養試験を行った。その結果、IL-1 は抗原感作時の抗原特異的な T 細胞の活性化に必須であり、IL-1Ra はその作用を調節することで DTH 反応を抑制することが示された。一方、抗原の再感作による炎症誘導期では、再活性化した記憶 T 細胞から供給される IL-1 が抗原提示細胞に作用することによって、T 細胞自身の増殖を促進していることがわかった。また、IL-1 α KO では足蹠の腫れは野生型と同程度であったのに対し、IL-1 β KO では

抑制したことから、DTH 反応には IL-1 α ではなく IL-1 β が関わることを明らかにした。

このように、これまで IL-1 は主に炎症性サイトカインとして局所での炎症の亢進へ関与すると考えられていたが、申請者は DTH 反応において IL-1 が炎症性サイトカインとしてだけでなく、アレルギー感作時のアレルギー特異的な T 細胞及び B 細胞の活性化に必須なリンパ球活性化因子としての役割を持つことを初めて明らかにした。また、IL-1Ra はその作用を調節することによって DTH に対し抑制的に働くことを示した。

第二章において、申請者は炎症性サイトカインである IL-16 が T 細胞の活性化にも重要な役割を果たすことを、IL-16KO の解析によって明らかにした。IL-16 は炎症局所において発現し、炎症性細胞の遊走活性を持つ。近年、リンパ球の活性と抑制の両方の作用を持つことが示唆されているものの、その作用機序は未知である。そこで、申請者は IL-16 の T 細胞の活性化における役割を解析するため、IL-16KO を作製した。IL-16KO は生後 1 年齢まで発育・繁殖ともに正常であることを示した。また、IL-16 の T 細胞における作用に着目し、IL-16KO 由来 T 細胞の TCR 刺激に対する反応を比較した。その結果、IL-16KO 由来 T 細胞は過剰に増殖することを示した。また、この過剰な増殖はマウス IL-16 を加えることによって、野生型と同程度まで抑制できた。

IL-16 は活性化誘導細胞死(AICD)やリンパ球の初期発生に重要な機能を果たしていることが示唆されている。そこで IL-16KO の異常な T 細胞活性化がこれらの機能欠損による影響の可能性を考え、T 細胞の分化と AICD を解析した。その結果、IL-16KO は T 細胞の分化や AICD には影響しないことを示した。これらの結果から、IL-16 が T 細胞活性化において重要な機能を担っていることが明らかとなった。

申請者は、IL-1 が炎症誘導以外に、T 細胞の免疫成立とその二次増殖において重要な調節因子として機能することを明らかにし、また IL-16 は炎症局所への細胞遊走の他に T 細胞の活性化を制御していることを示した。本論文で示された知見は、基本的な免疫反応機構の理解にとどまらず、多剤耐性結核菌感染や HIV 感染に対する治療の観点からも重要な発見であり、治療に役立つことが期待される。

なお、本論文第一章は、中江 進、岩倉 洋一郎と、また第二章は、角木 基彦、中江 進、須藤 カツ子、岩倉 洋一郎との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(理学)の学位を授与できると認める。