

論文審査の結果の要旨

氏名 伊藤 寛明

本論文は5つの Chapter からなる。Chapter 1 での General introduction、Chapter 2 での Materials & methods に続き、Chapter 3 と Chapter 4 では研究成果が、Chapter 5 では General discussion が記されている。

申請者の所属する研究室では、造血組織に発現する多機能性サイトカインであるオンスタチンM (OSM) に注目して、血液・免疫系の発生・分化の分子機構の研究を展開している。申請者は、OSM の発現が主要な免疫器官である胸腺や脾臓に強く認められることに着目し、本論文では、免疫系の調節において中心的な役割を果たす樹状細胞 (Dendritic cell; DC) の発生、分化、機能に対する OSM の作用について詳細に解析している。

Chapter 3 では、胸腺内 T 細胞分化機構の解明を目的として、OSM 反応性の胸腺上皮細胞 (Thymic epithelial cell; TEC) による胸腺樹状細胞 (Thymic DC) の分化機構及び機能について解析している。T 細胞は胸腺で分化成熟し、その分化機構には胸腺内微小環境が重要な役割を果たしている。胸腺における T 細胞以外の細胞群として、TEC、Thymic DC、胸腺マクロファージ (Thymic macrophage; Thymic Mφ) が存在し、TEC は T 細胞の正の選択に、Thymic DC は T 細胞の負の選択に、Thymic Mφ は選択機構により殺された T 細胞の処理に寄与していると考えられている。しかし、これらの細胞群は存在頻度が極めて低いために、その性状および作用に関しては未だ不明な部分が多い。本研究では、T 細胞分化が劇的に起こる胎児胸腺の DC が、成体胸腺 DC とは異なる表現型 (CD11b 陽性) であることを明らかにした。さらに、この CD11b 陽性の DC が、OSM 受容体陽性の TEC から分泌される液性因子によって胸腺内の未分化 T 細胞から分化誘導されることを明らかにし、その DC 分化誘導因子として IL-18 を同定した。IL-18 で誘導された DC は、抗原提示能が高く、未選択の T 細胞と強く結合してアポトーシスを誘導することから、T 細胞の負の選択に積極的に関与することが示唆された。本研究によって、機能的な Thymic DC を *in vitro* で分化誘導する系が確立されたことにより、T 細胞の負の選択機構の研究が進展することが大いに期待される。

Chapter 4 では、OSM 遺伝子欠損 (OSM KO) マウスが自己免疫症状を自然に発症することから、末梢の免疫応答における DC と OSM の役割について解析している。自己免疫疾患の発症機構は非常に複雑であり、その発症機構の解明は免疫学にとって最も重要な課題の一つである。OSM KO マウスは、TEC の低形成及び貪食能の高い Thymic Mφの減少により胸腺内に多くの死細胞が蓄積することで、自己免疫疾患を発症すると考えられるが、胸腺での異常が自己免疫疾患に直接寄与することの証明はこれまでにない。そこで、申請者は、末梢の免疫応答性を検討した。免疫応答は細胞性免疫を誘導する Th1 と抗体産生を誘導する Th2 という機能の異なるヘルパーT 細胞のバランスで制御されている。OSM KO マウスを免疫刺激すると、ヘルパーT 細胞の反応性が野生型と大きく異なり、Th1 優位な応答性を示した。DC は IL-12 を産生して Th1 分化を誘導することが知られているが、OSM KO マウスの DC では、その活性化が亢進かつ持続して起こり IL-12 を過剰に産生することで Th1 偏向性を示すことが明らかとなった。活性化した DC において OSM 受容体の発現が増強していたこと、活性化 Th1 細胞や DC が OSM を分泌したこと、さらに OSM により Th1 応答が *in vitro* で抑制されたことから、OSM が活性化した DC に作用し Th1 応答を負に制御していることが示唆された。以上の結果から、OSM KO マウスの自己免疫疾患の発症には、末梢における DC を介した免疫応答のアンバランスが関与していることが強く示唆された。本研究により、OSM は DC を介して過剰な免疫応答を抑制するサイトカインであることが明らかとなり、免疫制御の新たな仕組みが明らかにされた。これは、自己免疫疾患の治療法の開発にも貢献する重要な研究成果である。

なお、本論文 Chapter 3 は江指永二、秋山泰身、井上純一郎、宮島篤との共同研究、Chapter 4 は江指永二、森川吉博、宮島篤との共同研究であるが、申請者が主体となって実験及び考察を行ったもので、申請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。