

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 岡田 和也

本研究は、外界と直接接しており、生体防御にとって重要と考えられる上気道粘膜免疫の詳細を明らかにするために、マウスの鼻腔において自然免疫担当細胞であるナチュラルキラー（NK）細胞の分画・機能の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. NK細胞特異的受容体NKp46をコードする遺伝子*Ncr1*のエクソンを*GFP*遺伝子で置換した*Ncr1*^{GFP/+}ノックインマウスを用いて免疫組織化学染色を行い、マウス鼻腔内でNKp46陽性細胞を同定した。鼻腔内では鼻甲介よりも鼻中隔に多く認められた一方、鼻咽腔関連リンパ組織(NALT)にはごくわずかしかな存在しなかった。
2. *Ncr1*^{GFP/+}ノックインマウスを用いたフローサイトメトリーを行ったところ、鼻腔NKp46陽性細胞はCD3陰性、CD122陽性であり、さらにNK細胞系列マーカーであるNK1.1陽性、2B4陽性かつCD49b陽性であったため、十分に分化したNK細胞であることが示された。また、鼻腔NK細胞は脾臓や肺のNK細胞に比較して、Ly49C/F/H/I受容体やLy49D受容体陽性細胞の割合が低下しており、またCD27^{high}CD11b^{low}の「幼若」なNK細胞が多く認められた。さらに、活性化マーカーCD69の発現が有意に上昇していた。
3. NK細胞内グランザイムBの発現量は鼻腔、脾臓、肺で差がなかった一方、phorbol-12-myristate-13-acetate およびionomycin、あるいはIL-12およびIL-18による*in vitro*での刺激実験により、鼻腔NK細胞の脱顆粒能とIFN- γ 産生能が脾臓や肺のNK細胞に比べて減弱していることが示された。
4. マウス鼻腔インフルエンザウイルス感染モデルにより、インフルエンザウイルス感染により鼻腔内NK細胞数が増加し活性化することが示された。また、抗体投与によりNK細胞を消去したマウスで鼻腔内インフルエンザウイルス量が増加することから、*in vitro*での反応性が減弱しているにもかかわらず、*in vivo*で鼻腔NK細胞がインフルエンザウイルスの増殖を抑制していることが示された。

以上、本論文はマウスの鼻腔において、NK細胞の存在とそのユニークな分画および機能、さらにはウイルス感染防御における重要性を明らかにした。本研究は鼻腔NK細胞が生体防御において重要な鼻腔粘膜免疫システムの構成要素であることを示しており、これまで未知に等しかった上気道における自然免疫系の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。