The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Regulation of T cell-dependent and-independent IL-12 production by three Th 2-type cytokines IL-10, IL-6 and IL-4
Author(s)	竹中, 宏誌
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40032
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【18】

氏　　名	竹　中　宏　誌（たけなか ひろし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　12984　号
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科生理系専攻
学　位　論　文　名	Regulation of T cell－dependent and－independent IL－12 production by three Th 2－type cytokines IL－10, IL－6 and IL－4 （3種類のTh 2 typeサイトカインIL－10, IL－6とIL－4によるT細胞依存性及びT細胞非依存性IL－12産生の制御）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　濱岡　利之 （副査） 教　授　門田　守人　　教　授　宮坂　昌之

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

IL－12はマクロファージ及びdendritic cells（Mφ／DC）により産生され，細胞性免疫応答において重要な役割を担っていることが知られている。また，IL－12はT細胞依存性pathway，つまり活性化T細胞上のCD40 ligand（CD40L）とMφ／DC上のCD40との相互作用により誘導される経路，もしくはT細胞非依存性pathway，すなわちbacterial産物とIFN－γにより誘導される経路の2種類のpathwayにより誘導されることが知られている。このIL－12の産生がいかなる因子により制御されるのかを検討することは，免疫応答を理解する上で重要であると考えられる。そこで今回，我々は，これら2種類の異なるpathwayにより誘導されるIL－12産生が，代表的なTh 2 typeサイトカインであるIL－10，IL－6，及びIL－4によりどのように制御されるのかを検討した。

【方法】

CD40Lの刺激はCD40L DNA transfected cellを用いた。培養上清中のIL－12活性は，抗IL－12単クローン抗体とIL－12依存性細胞株（2D6）を用いたAb－capture assayにより，bioactive IL－12ヘテロダイマー（p70）を測定した。また，IL－12のサブユニットであるp35及びp40 mRNAの検出にはRNase protection assayを用いた。

【成績】

(1)まず，マウス脾細胞によるIL－12産生の誘導をin vitro培養系にて検討した。その結果，T細胞非依存性経路であるLPS＋IFN－γ刺激，あるいはT細胞依存性刺激であるCD40L刺激により，高レベルのIL－12産生が誘導されることが確認された。また，Mφ／dendritic cells除去実験により，IL－12産生細胞は主にMφ／dendritic cellsであることが確かめられた。(2)またこれら2種類の刺激によるp35及びp40 mRNA発現の検討を行った。その結果，bacterial刺激では，刺激後既に6時間でp35及びp40 mRNAの強い発現が見られ，一方CD40L刺激では，刺激後6から12時間で両mRNAともに最も強い発現が認められた。(3)次に，これらの2種類の刺激により誘導されるIL－12産生及びmRNA発現がTh 2 typeサイトカイン（IL－10，IL－6及びIL－4）によりどのように制御されるのかを検討した。その結果，rIL－10添加により，bacterial刺激もしくはCD40L刺激により誘導されるいずれのIL－12産生及びmRNA発現も，濃度依存的に著しく抑制されることが判明した。一方，rIL－6添加では，bacterial刺激

によるIL－12産生は，濃度依存的な抑制が認められたが，IL－12 mRNA発現の抑制は見られなかった。このことから，IL－6による産生抑制はpost transcriptinalな制御によることが示唆された。なお，CD40L刺激によるIL－12産生，mRNA発現ともに，影響を受けなかった。また，rIL－4添加した場合，bacterial刺激によるIL－12産生は濃度依存的な抑制が見られたが，興味深いことに，CD40L刺激により，逆にIL－12産生及びmRNA発現の著明な増強が認められた。

【総括】

各Th 2 typeサイトカインによるIL－12産生の制御はT細胞依存性pathwayとT細胞非依存性pathwayという2種類の経路で異なることが判明した。またT細胞依存性pathwayによるIL－12産生応答においては，Th 2 typeサイトカインであるIL－10とIL－4が対照的な制御を及ぼすことにより，生体でのT cell－APC interactionにおけるIL－12産生は，これらサイトカインにより，巧妙に調節されているものと思われる。

論文審査の結果の要旨

IL－12はマクロファージ及びdendritic cells（Mφ／DC）により産生され，T細胞により担われる細胞性免疫応答において重要な役割を担っていることが知られている。IL－12産生には，活性化T細胞上のCD40 ligand（CD40L）とMφ／DC上のCD40との相互作用により誘導されるT細胞依存性経路，及びbacterial産物等により誘導されるT細胞非依存性経路の少なくとも2種類の産生経路が存在することが知られている。従って，IL－12の産生がいかなる因子により制御されるのかを検討することは，免疫応答を理解する上で重要であると考えられる。

本論文では，これら2種類の異なる経路により誘導されるIL－12産生が，代表的なTh 2 typeサイトカインであるIL－10，IL－6，IL－4によりどのように制御されるのかを検討している。T細胞非依存性経路としてLPS＋IFN－γ刺激を用い，一方T細胞依存性経路としてCD40 ligand DNA transfected CHO細胞（CD40L）を用いて実験を行っている。その結果，1）IL－10はLPS＋IFN－γ及びCD40L刺激により誘導されるIL－12産生を抑制すること，2）またIL－6はT細胞非依存性経路でのIL－12産生を抑制するが，CD40L刺激によるIL－12産生に対しては，わずかではあるが産生増強作用を示すこと，3）一方興味深いことに，IL－4はT細胞非依存性経路を抑制したが，CD40L刺激により誘導されるIL－12産生には，劇的な産生増強作用を示すことが明らかにされた。

以上，本論文は，IL－12産生の制御はT細胞依存性経路とT細胞非依存性経路という2種類の経路では異なること，さらにTh 2 typeサイトカインの中でも，IL－4とIL－10はIL－12産生応答の制御において異なる作用を示すという新しい知見が明らかにされている。これらの結果はTh 1／Th 2のバランス異常が見られる疾患のさらなる理解に寄与する可能性を持つものとして，高く評価されるものと思われる。従って，本論文は博士論文に値するものと認める。