



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

氏 名	たけ なか ひろ し 竹 中 宏 誌
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 9 8 4 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、CD40 L 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、CD40 L 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、巧み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 (CD40 L) 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 (CD40 L) 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 CD40 L 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、CD40 L 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、CD40 L 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。