



Title	IL-2 increased the dendritic cell number in vivo
Author(s)	金, 桂花
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48946
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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	金 桂 花
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 8 2 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科分子病態医学専攻
学 位 論 文 名	IL-2 increased the dendritic cell number in vivo (IL-2 による生体内の樹状細胞数の増加)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 平野 俊夫 (副査) 教 授 宮坂 昌之 教 授 竹田 潔

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

インターロイキン 2 (IL-2) は免疫系のさまざまな細胞、例えば T 細胞、B 細胞と NK 細胞の活性化を調節する重要なサイトカインである。本研究ではマウス生体内において IL-2 と樹状細胞増殖の関係を示すことを目的としている。

〔 方法ならびに成績 〕

C57BL/6 マウスにて IL-2 を過剰発現させ、脾臓とリンパ節に存在する各種細胞の種類および細胞数を解析した。これまで発表のあるように T 細胞、NK 細胞の数が有為に増加していた。これらの細胞に加えて、今回私は樹状細胞の数が、脾臓とリンパ節にて有為に増えていることを見出した。脾臓とリンパ節にて樹状細胞の細胞表面分子に関して詳しく調べると、IL-2 により増えた樹状細胞は、CD11c⁺ CD8⁻ CD11b⁺ MHC class II^{mid} の表現型を持つミエロイド系の樹状細胞であることを明らかにした。さらに、IL-2 にてどのように樹状細胞が増加するのかを検証するために以下の実験を行った。生体内で T 細胞の数が減少するとその数を補う様に T 細胞の自発的な増殖“ホメオスタティック分裂”が生じる。この時、分裂している T 細胞は IL-2 を含むサイトカインを産生することが知られている。少量の CD4⁺ T 細胞を T 細胞の存在しない RAG2KO マウスに移入して人為的にホメオスタティック分裂を誘導した。その結果、樹状細胞の数が有為に増えていることを判明した。定常状態および増幅した樹状細胞表面に IL-2 受容体 α および β 分子の発現が認められなかったこと、さらに、試験管内で定常状態の樹状細胞が IL-2 刺激により増殖しないことより、私は IL-2 が間接的に何らかの因子を介して樹状細胞を増殖させていると仮定した。そのため、これまでに樹上細胞の増殖に関与していると報告されている 2 つのサイトカイン、GM-CSF と Flt3L をマウス生体内で過剰発現した。その結果、GM-CSF が IL-2 と同じ CD11c⁺ CD8⁻ CD11b⁺ MHC class II^{mid} 表現型を持つミエロイド系の樹状細胞の数を増やしていることが判明した。また、IL-2 の刺激により脾臓での GM-CSF 発現が上昇すること、IL-2 で活性化された CD4⁺ T 細胞では GM-CSF の発現が上昇することが明らかになった。さらに試験管内において、定常状態の脾臓由来のミエロイド系の樹状細胞が GM-CSF 刺激により増殖することが判明した。

〔 総 括 〕

本研究では IL-2 がマウス生体内においてミエロイド系の樹状細胞を増やすことを明らかとした。さらに、IL-2 は直接樹状細胞を刺激するのではなく、活性化 CD4⁺ T 細胞から発現される GM-CSF を介して樹状細胞の増殖を誘導していることを示唆した。

論文審査の結果の要旨

インターロイキン (IL) 2 は、これまでの研究から免疫系のさまざまな細胞、例えば T 細胞、B 細胞と NK 細胞の活性化や抗体産生などを調節する重要なサイトカインであることがわかって来た。また、免疫系の重要な抗原提示細胞である樹状細胞から IL-2 が産生し、樹状細胞から分泌された IL-2 が T 細胞や NK 細胞の活性化に重要であることも報告されている。しかし、IL-2 が樹状細胞に関してどのような影響があるかはまだはっきりわかっていない。本論文では、マウス生体にて IL-2 の強制発現が T 細胞、NK 細胞ばかりではなく樹状細胞を増やしていることを明らかにした。IL-2 は樹状細胞の中でも $CD8^- CD11b^+ MHC^{mid}$ のものを選択的に増やしていた。生体内の樹状細胞には IL-2 受容体の発現がほとんど認められないこと、試験管内にて IL-2 は樹状細胞の増殖を誘導しないことから、IL-2 によって誘導される何らかのファクターが樹状細胞を増やしていることが想定された。マウスでの GM-CSF の強制発現が IL-2 と同様に $CD8^- CD11b^+ MHC^{mid}$ の樹状細胞を増やしていること、試験管内にて GM-CSF が樹状細胞の増殖を誘導したことから想定されるファクターが GM-CSF であることが示唆された。実際、マウス生体での IL-2 の強制発現が脾臓での GM-CSF の発現を上昇させること、試験管内にて CD4 T 細胞が IL-2 刺激にて GM-CSF の発現を上昇させることがわかった。さらに、CD4 T 細胞のホメオスタティック増殖、活性化後に樹状細胞が有為に増加したことから、CD4 T 細胞が IL-2 刺激で産生する GM-CSF が IL-2 依存性の樹状細胞の増殖に重要である可能性が示唆された。

マウス生体にて IL-2 により樹状細胞が増加することは今まで知られておらず、今回、その増殖メカニズムも示唆したことから本論文は十分な学術的意義を有するものと考えられる。

以上により本申請者は本審査を受けるに値するものと認める。