

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | NKT細胞由来のサイトカインによるT細胞の恒常的分裂の制御   |
| Author(s)    | 植田, 尚子  |
| Citation     | 大阪大学, 2009, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/49313">https://hdl.handle.net/11094/49313</a>   |
| 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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

【89】

|            |   |
|------------|---|
| 氏名         | 植田尚子  |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(理学)  |
| 学位記番号      | 第 23084 号                                     |
| 学位授与年月日    | 平成21年3月24日                                    |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第1項該当<br>生命機能研究科生命機能専攻                 |
| 学位論文名      | NKT細胞由来のサイトカインによるT細胞の恒常的分裂の制御                 |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 平野 俊夫<br>(副査)<br>教授 宮坂 昌之 教授 西本 憲弘 |

### 論文内容の要旨

#### <背景>

CD8<sup>+</sup>T細胞は、体内に侵入したウイルスや細菌、さらには腫瘍細胞を除去する役割を担っており、これらの抗原は、抗原提示細胞上の主要組織適合複合体 (MHC) クラスI分子によって提示される。MHCクラスIによって提示された抗原ペプチドは、抗原特異的CD8<sup>+</sup>T細胞のT細胞受容体(T cell receptor: TCR)と結合することでナイーブCD8<sup>+</sup>T細胞にシグナルを送り、増殖、活性化させ、エフェクターCD8<sup>+</sup>T細胞へと分化させる。これを一次応答という。このような免疫機構の活性化により病原体等の異物が体内から排除されると、増殖したほとんどのエフェクターCD8<sup>+</sup>T細胞が死滅し、わずかに残った抗原特異的CD8<sup>+</sup>T細胞がメモリーCD8<sup>+</sup>T細胞として長期間生存し続ける。メモリーCD8<sup>+</sup>T細胞は、同じ抗原が再び体内に侵入してきたときにナイーブCD8<sup>+</sup>T細胞より迅速に増殖、活性化し、効率よく病原体を排除することができる (二次応答)。

一方、ナチュラルキラーT(NKT)細胞は、マウスではVα14-Jα18、ヒトではVα24-Jα18にコードされたT細胞受容体を発現しており、抗原提示細胞上のCD1d分子に提示された糖脂質を認識し活性化する。また、α-galactosylceramide (α-GalCer) とよばれる糖脂質は、CD1d上に提示されることでNKT細胞を活性化する物質である。NKT細胞は活性化すると、多量のインターフェロンγ(IFNγ)、インターロイキン-4(IL-4)等を産生し、先天免疫系と獲得免疫系を調節する。さらにNKT細胞は、I型糖尿病、全身性エリテマトーデス(SLE) といった自己免疫疾患の抑制や感染防御、腫瘍細胞の除去に貢献していることが知られている。

また、成熟T細胞の減少した環境 (実験的には放射線照射時等。我々の体内で生理的にホメオスタティック増殖が充進した状態になる状況は (1) ウイルス感染等で末梢のT細胞が激減する場合、 (2) 胎児期に胸腺からT細胞が初めて末梢に導入される時 (3)

老化に伴う胸腺の退縮後、等が考えられる。)においておきる、胸腺からの供給だけでなく、末梢のT細胞が自ら増殖し、生体内の恒常性を維持する機構をホメオスタティック増殖という。ホメオスタティック増殖にはTCRと自己抗原を提示したMHC分子との結合、およびIL-7、IL-15といったサイトカインが必要であることが知られている。

#### <目的>

- ①NKT細胞がT細胞のホメオスタティック増殖に関与しているのか?
- ②CD8<sup>+</sup>T細胞のホメオスタティック増殖にIL-7、IL-15が関与していることは報告されていたが、他のサイトカインは関与しているのか?
- ③もし、NKT細胞がCD8<sup>+</sup>T細胞のホメオスタティック増殖にポジティブに関与しているならば、NKT細胞を操作することで抗原特異的CD8<sup>+</sup>T細胞を誘導できる可能性があり、NKT細胞を用いた新たな抗腫瘍免疫療法および抗ウイルス療法を世に提案できるのではないか?

以上、3つの課題を明らかにするために、以下の実験をおこなった。

#### <成績>

まず、NKT細胞がT細胞のホメオスタティック増殖にどのような影響を与えているかを検討するために、 $\alpha$ -GalCerを用いてNKT細胞を活性化させ、CD8<sup>+</sup>T細胞のホメオスタティック増殖が変化するかどうか調べた。

その結果、 $\alpha$ -GalCerを投与することでCD8<sup>+</sup>細胞のホメオスタティック増殖が促進することが分かり、この現象は、NKT細胞の欠損したJ $\alpha$ 18KOマウス、CD1dKOマウスをホストマウスに用いると認められなかったことから、CD1d拘束性NKT細胞依存的な現象であることが明らかとなった。次にそのメカニズムを明らかにすることにした。IL-4の関与について検討した結果、 $\alpha$ -GalCerを投与後のCD8<sup>+</sup>T細胞のホメオスタティック増殖促進にはIL-4が必要であることが明らかとなった。さらに、移入実験からNKT細胞が産生するIL-4が重要であること、IL-4受容体の下流のシグナル分子であるSTAT6のKOマウス由来のCD8<sup>+</sup>T細胞を用いた実験から、IL-4がCD8<sup>+</sup>T細胞に直接作用してホメオスタティック増殖を促進していることが明らかとなった。

#### <総括>

今後、本研究によって明らかとなったNKT細胞によるIL-4依存的なCD8<sup>+</sup>T細胞のホメオスタティック増殖の促進を応用し、NKT細胞を操作することで、IL-4依存的な抗原特異的CD8<sup>+</sup>T細胞の増殖、維持を介した抗腫瘍免疫および抗ウイルス免疫療法を確立し、世に提案することで、日本人の3人に1人の死亡原因である癌の克服に貢献することが本研究の最終目標である。

## 論文審査の結果の要旨

申請者は今回、活性化ナチュラルキラー(NK)T細胞がCD8<sup>+</sup>T細胞の恒常的分裂にどのように関与しているかについて、マウスを用いた実験系を駆使して検討をおこなった。その結果、活性化NKT細胞がインターロイキン(IL)-4を産生し、そのIL-4が直接CD8<sup>+</sup>T細胞に作用することで、CD8<sup>+</sup>T細胞の恒常的分裂を生体にて正に制御していることが明らかになった(International Immunology, Vol. 18, No. 9, pp. 1397-1404 : 2006)。これまでには、CD8<sup>+</sup>T細胞の恒常的分裂にはIL-7やIL-12、IL-15が関与しているという報告がなされていたが、今回、新たにNKT細胞由来のIL-4もCD8<sup>+</sup>T細胞の恒常的分裂に関与していることが明らかになった。この知見を応用し、NKT細胞を操作することでIL-4依存的なCD8<sup>+</sup>T細胞の増殖、維持を介した抗腫瘍免疫、および抗ウイルス免疫療法を確立できる可能性があり、非常に意義深いものであると考える。

以上の理由により、申請者は博士学位に値するものと認める。