

Title	Hepatic IL-7 links innate immunity and adaptive immunity.
Author(s)	澤, 幸久
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49336
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【97】

氏名	澤 幸 久
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 23092 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 生命機能研究科生命機能専攻
学位論文名	Hepatic IL-7 links innate immunity and adaptive immunity. (自然免疫系と獲得免疫系を繋ぐ肝臓からのインターロイキン7)
論文審査委員	(主査) 教授 平野 俊夫 (副査) 教授 宮坂 昌之 教授 西本 憲弘

論文内容の要旨

[目的] 生体に病原体が侵入すると病原体由来の分子がToll様受容体(TLR)に認識されて抗原非特異的な自然免疫系が活性化される。この自然免疫系の活性化に続いてT細胞を中心とする病原体の抗原特異的に獲得免疫系が活性化される。これまでの研究結果より『自然免疫系の活性化は、獲得免疫系の活性化に必須である』ことが明らかにされていた。しかし、生体内においてこれら2つの免疫系がどのような分子機構で統合されているかについては完全に判明していない。本研究では、これまで各種刺激でその発現量は不変であると考えられていたIL-7分子が、TLR信号による自然免疫系の活性化によって全身性に誘導され、獲得免疫系の中心の細胞であるT細胞の反応性を亢進しているかについて検証することを目的とした。

[実験方法および結果] これまでに我々の研究室では、“生体での発現量は不変”と考えられてきたIL-7が過剰なIL-6信号によって線維芽細胞から誘導されてCD4+T

細胞の恒常的な分裂が増加して活性化すること、さらに、そのCD4+T細胞の恒常的な活性化が自己免疫性関節炎発症に重要であることを示してきた。そこで本研究において、IL-6信号のみでなく『IL-7分子がTLR刺激でも誘導されるのではないか?』と仮定して以下の実験を行った。TLRリガンドであるLPSをマウスに投与すると血清中のIL-7分子量が増加し、その増加はIFN β 依存性であった。さらに、主なIL-7の産生臓器は肝臓であることを、各種臓器のリアルタイムPCR、ウエスタンブロット解析、さらに部分的肝臓切除術から示した。次いで、肝臓から産生されるIL-7分子がT細胞に与える影響を検討するために、IL-7のshRNAを発現するプラスミドをハイドロダイナミック法にて肝細胞に発現させて肝臓特異的にIL-7をノックダウンする方法を開発した。生体へのLPS投与後には様々な細胞が増加するが、その中でもCD8+T細胞とCD4+T細胞が肝臓由来のIL-7によってその数を増加していることが明らかとなった。その後、活性化・メモリーCD8+T細胞の維持および細胞傷害活性が、肝臓由来のIL-7にて制御されていることが判明した。さらに、CD4+T細胞依存性の自己免疫疾患であるEAE発症への肝臓由来のIL-7の役割を検討した。その結果、肝臓由来のIL-7は、病気のエフェクター細胞であるTh1細胞とTh17細胞の数を増加させてEAEの発症を増悪していることが示された。

[総括] 本研究により生体内においてLPSによる自然免疫系の活性化から発現されるIFN β 依存性に、肝臓からIL-7分子が産生されることがわかった。このLPS依存性に肝臓から産生されるIL-7分子は、CD8+T細胞とCD4+T細胞の数を増加させて、活性化・メモリーCD8+T細胞の細胞傷害活性の亢進や自己免疫性のTh1およびTh17細胞の増加とそれに引き続くEAEの発症に大きく寄与していることがわかった。本研究によって、TLRを介した肝臓からのIL-7の発現は、獲得免疫系のT細胞応答に非常に重要な自然免疫系由来の因子であることを明らかにすることができた。

論文審査の結果の要旨

本研究ではToll様受容体を介して誘導された1型インターフェロンが肝細胞に作用することでインターロイキン7が産生されることを明らかとしている。さらに生体内において肝臓特異的に遺伝子発現を抑制する手法を応用することで、肝細胞より誘導されるインターロイキン7がT細胞のホメオスタシスならびにCD8+T細胞の細胞傷害活性を正に制御していることを示し、エフェクターCD4+T細胞の増加を増加させることで、自己免疫疾患モデルのひとつである実験的脳脊髄炎の発症を誘導していることを示している。本研究は炎症のセンサーである肝臓が獲得免疫系を制御し得るという独創的な結果を得た画期的な研究であり、その成果は生体内のT細胞の恒常性ならびに自己免疫疾患の発症機構の解明にも繋がるものである。ゆえに本研究は学位の授与に値すると認められる。