



Title	Invariant natural killer T cell deficiency leads to the development of spontaneous liver inflammation dependent on $\gamma\delta$ T cells in mice
Author(s)	西尾, 公美子
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53923
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	西尾 公美子
論文題名 Title	Invariant natural killer T cell deficiency leads to the development of spontaneous liver inflammation dependent on $\gamma\delta$ T cells in mice. ($\gamma\delta$ T細胞に依存する慢性肝障害がiNKT細胞欠損により自然発症する)
論文内容の要旨	
〔目 的〕 自己免疫性肝炎 (AIH) の病態に肝臓における免疫寛容システムの破綻が関与していることが想定されているが、その詳細な機序についてはいまだ明らかではない。Invariant Natural Killer T (iNKT) 細胞は、肝臓に比較的豊富に存在する自然免疫細胞の一種であり、NK細胞の表面マーカーと単一のT細胞レセプター (TCR) を細胞表面に表出している。iNKT細胞はリガンドを認識すると、Th1サイトカインとTh2サイトカインをとともに分泌する能力があることが報告されており、Pro-inflammatory細胞としての役割とAnti-inflammatory細胞としての役割とのいずれの報告も存在する。AIH患者の特に活動期においては、末梢血中のiNKT細胞数が有意に減少することが報告されており、AIHとiNKT細胞との関連性が示唆されている。そこで我々は、マウスモデルおよび臨床試料を用いてiNKT細胞とAIHとの関連について検討を行った。 〔方法〕 iNKT細胞が欠損するJα18欠損 (KO) マウス11~13週齢雄および野生型 (WT) マウス11~13週齢雄の血液を用いて血清ALT値、IgG値、抗核抗体価を測定した。またKOマウスおよびWTマウスの肝組織を病理組織学的に検討し、肝臓における免疫細胞の表現型や免疫細胞からのサイトカイン分泌をFlow cytometryおよびELISAにて評価した。また、AIH患者および対照群の肝生検組織を用い、免疫細胞およびサイトカインの分布に関して免疫組織化学的に検討を行った。 〔成績〕 KOマウスではWTマウスに比べて血清ALT値および血清IgG値が有意に上昇しており、KOマウスの血清抗核抗体価は陽性 (80~320倍) であった。また、KOマウスの肝組織においては小葉内にリンパ球の浸潤および肝細胞の巣状壊死を認め、肝障害が自然発症していることが明らかとなった。肝単核球から培養液中に分泌されるサイトカイン量をELISAにて比較検討した結果、IL-17の分泌量がWTに比してKOマウスにおいて有意に高く、Flow cytometryでの検討の結果、その主な産生細胞は$\gamma\delta$T細胞であることが明らかとなった。また、$\gamma\delta$T細胞の肝単核球における頻度および細胞数はいずれもWTに比しKOマウスにおいて有意に上昇していた。KOマウスに抗$\gamma\delta$T細胞レセプター抗体を投与すると、IL-17の産生は有意に低下し、血清ALT値の上昇および肝組織の炎症像はいずれも有意に軽快した。AIH患者の肝組織にはIL-17を産生する$\gamma\delta$T細胞の著明な浸潤が認められ、NKT細胞数はAIHの活動期において有意に減少していた。 〔総 括〕 マウスでの検討の結果、iNKT細胞が欠損すると肝臓に炎症細胞浸潤を伴う肝細胞障害像と抗核抗体の産生を認め、肝炎が自然発症していた。iNKT細胞が欠損することによって発症する肝炎には、IL-17を産生する$\gamma\delta$T細胞が重要な役割を果たしていた。また、AIH患者の肝組織にはIL-17を産生する$\gamma\delta$T細胞の浸潤を認め、NKT細胞数はAIHの活動期において有意に減少していた。以上より、iNKT細胞およびIL-17産生性$\gamma\delta$T細胞が相互に関連し自己免疫性肝炎の病態に関与している可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 西尾 公美子		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	竹 原 徹 郎
	副 査 大阪大学教授	工 田 啓 次
	副 査 大阪大学教授	熊 御 淳

論文審査の結果の要旨

自己免疫性肝炎 (AIH) の病態には、肝臓における免疫寛容システムの破綻が関与していることが想定されているが、その詳細な機序についてはいまだ明らかではない。既存のマウスモデルでは、AIHの病態においてInvariant Natural Killer T (iNKT) 細胞は炎症を促進する細胞として多く報告されてきた。一方、AIH患者の特に活動期において末梢血中のiNKT細胞数が有意に減少していることが報告され、AIHにおけるiNKT細胞の保護的な役割も示唆されており、AIHにおけるiNKT細胞の役割については見解が定まっていないのが現状である。今回申請者は、マウスにおいてiNKT細胞が欠損すると肝臓に炎症細胞の浸潤を伴う肝細胞障害像と抗核抗体の産生を認め肝炎が自然発症していること、またその肝炎にはIL-17を産生する $\gamma\delta$ T細胞が重要な役割を果たしていることを新規に示した。また、臨床検体において自己免疫性肝炎患者の肝組織にIL-17を産生する $\gamma\delta$ T細胞の浸潤を認め、iNKT細胞数は自己免疫性肝炎のALT高値例において有意に減少していることを明らかとした。自己免疫性肝炎の病態にiNKT細胞の減少およびそれに伴うIL-17産生性 $\gamma\delta$ T細胞の増加が関与している可能性を示唆した点において、本研究は新規かつ臨床的に意義の高い研究と考えられる。以上より、申請者は学位の授与に値すると考えられる。