



Title	Danger Signaling through the Inflammasome Acts as a Master Switch between Tolerance and Sensitization
Author(s)	渡部, 英基
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54069
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

【142】

氏 名	わた なべ ひで き
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学 位 記 番 号	第 23415 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 21 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Danger Signaling through the Inflammasome Acts as a Master Switch between Tolerance and Sensitization (インフラマゾームを介したデンジャーシグナルは免疫寛容と免疫感作の マスタースイッチとして働く)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 宮坂 昌之 (副査) 教 授 竹田 潔 教 授 平野 俊夫

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

適応免疫系の効果的な発動は自然免疫系によって伝達されるデンジャーシグナルに依存する。例えば細胞内の自然免疫系のセンサーであるインフラマゾーム活性化によって伝達されるようなカスパーゼー1やインターロイキン(IL)-1 β の活性化はジニトロフルオロベンゼン(DNFB)の様なハプテンに対する記憶T細胞の誘導に重要である。興味深いことに、DNFB

とジニトロチオシアノベンゼン (DNTB) は交叉性の抗原であるが、T細胞免疫に対して相反する作用、免疫感作と免疫寛容、を誘導する。本検討ではインフラマゾームのシグナルがDNFBとDNTBの感作性と免疫寛容誘導性に影響しているか検討し、発動するT細胞免疫をサイトカインプロファイリングにより評価した。

〔 方法ならびに成績 〕

*In vitro*においてDNFBは培養表皮ケラチノサイトからIL-1 β の産生を誘導したが、DNTBはできなかった。すなわち、DNFBと異なりDNTBはインフラマゾーム活性化能を有さないと考えられた。次に、マウスの左耳介を0.5% DNFBもしくは1% DNTB(20 μ L)で0および1日目に感作し、5日目に右耳介を0.5% DNFBで惹起することで皮膚炎を誘発した。耳介浮腫は惹起2時間後に耳介厚を測定することで評価した。その結果、DNFBで感作を行うと感作が成立し、DNFBやDNTBの惹起によって皮膚炎が誘導されたが、DNTB感作を行うと、DNFBやDNTBの惹起による皮膚炎が誘導されなかった。また、DNTBであらかじめ処置すると、DNFBで再度感作しても感作が成立せず、交叉免疫寛容が誘導されることが示された。この違いはインフラマゾーム活性化能の有無に起因する可能性が考えられたので、DNTBでの感作時にSDS(インフラマゾーム活性化剤)もしくはIL-1 β (インフラマゾーム活性化による最終産物)を投与することでインフラマゾーム活性化様の刺激を外因的に補うことによるDNTBの感作性の変化を評価した。その結果、インフラマゾーム活性化様の刺激を補うことでDNTBによって感作が成立し、DNFBの交叉反応による皮膚炎が誘発された。なお、SDSによるDNTB感作を補完する作用はインフラマゾームの必須構成分子であるASCを欠損するマウスでは起らなかった。また逆に、カスバーゼ-1(IL-1 β 活性化酵素)阻害剤やIL-1受容体(IL-1R)アンタゴニスト、もしくはASC欠損やIL-1R欠損によってDNFBによる感作は成立しなかった。すなわちDNFBやDNTBの感作性や免疫寛容誘発性は感作時のインフラマゾーム活性化に依存することが明かとなった。

次に感作T細胞のサイトカイン産生を検討した。すなわち、DNFBでASC欠損マウスもしくはその同腹仔の野生型マウスをDNFBで感作し、免疫記憶が成立する5日目に耳介の所属リンパ節である頸部リンパ節を採取した。採取リンパ節から細胞浮遊液を調製し、5日間培養して、その培養上清中のサイトカイン量を測定した。その結果、野生型マウス由来の細胞からはIL-6およびIL-12/23p40の産生量がASC欠損マウスのそれらと比べて有意に高く、IL-10の産生はASC欠損マウスでは検出されたのに対して、野生型では検出限界以下であった。このことからインフラマゾームがT細胞適応免疫の方向性を決定付けている可能性が示唆された。さらに、DNTBで免疫寛容を誘導したマウスのリンパ節細胞をレシピエントに移入すると、免疫寛容のためDNFBの感作惹起による皮膚炎が誘導されなかった。そこで、この移入細胞からCD4+CD25+細胞を除去することで、制御性T細胞の影響を検討した結果、その免疫寛容は部分的に解除された。このことからDNTBによる免疫寛容は制御性T細胞の誘導に依存することが示された。

〔 総 括 〕

抗原刺激に対する抗原特異的T細胞免疫反応をTh1もしくはTh17にインフラマゾームが誘導し、インフラマゾームシグナルが遮断されると抗原特異的制御性T細胞が誘導され免疫寛容になることが示唆された。インフラマゾームはこのように免疫寛容と免疫感作を調節するマスタースイッチの役割を担っていることが示された。

論文審査の結果の要旨

適応免疫は自然免疫で得られた抗原情報に依存する。ハプテンの一つであるジニトロフルオロベンゼン(DNFB)はインフラマゾームの働きを介して抗原として認識され、免疫原として働く。一方、ジニトロチオシアノベンゼン(DNTB)はDNFBと構造が類似する交叉性の抗原であるが、寛容原として働く。本論文では、免疫原であるDNFBはノックアウトマウスを

用いたリンパ節細胞の移入実験によりインフラマゾームのシグナルを遮断すると寛容原となり、逆に、寛容原であるDNTBはインフラマゾームのシグナルを加えることにより免疫原となることを証明した。これらのことからインフラマゾームは免疫原と寛容原のスイッチととして働くことを示した。さらに、DNTBによる免疫寛容は制御性T細胞によって誘導されていることが示唆され、インフラマゾームに依存して誘導される適応免疫が異なる可能性が示された。この論文は博士(医学)の学位授与に値する。