

氏 名	ふく い てつ や 福 井 徹 哉
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 1971 号
学位授与の日付	平成 10 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	IL-7 induces proliferation, variable cytokine-producing ability and IL-2 responsiveness in naive CD4 ⁺ T cells from human cord blood (IL-7 はヒト臍帯血ナイーブ CD4 ⁺ T 細胞の増殖, サイトカイン産生能, 及び, IL-2 に対する反応性を誘導する)
論文調査委員	(主 査) 教授 淀井淳司 教授 湊長博 教授 古庄巻史

論 文 内 容 の 要 旨

ヒトナイーブT細胞は、T細胞レセプターを介する初回の刺激により IL-2 を産生し、他のサイトカインの産生は非常に少ない。しかしその後、初回刺激時に存在する種々の因子の影響を受け、IFN- γ 、IL-4、IL-5 など様々なサイトカインの産生能を獲得していくと考えられている。IL-7 は骨髄ストローマ細胞から産生される B 前駆細胞の増殖因子として報告されたが、最近骨髄のみならず皮膚のケラチノサイト、腸管の上皮細胞からも産生されることが明らかになった。皮膚や腸管は、外来抗原に常に曝露されておりアレルギー発症の局所として、またナイーブT細胞が初回抗原刺激を受ける可能性の高い局所として興味深いため、IL-7 がナイーブT細胞に与える影響をヒト臍帯血 CD4⁺T 細胞を用いて検討した。

ヒト臍帯血より精製したナイーブ CD4⁺T 細胞は殆ど CD45RA⁺CDw127⁺ (IL-7 レセプター) であったが、成人末梢血中の CD4⁺、CD45RA⁺T 細胞における IL-7 レセプターの発現率は約65%にすぎなかった。これらのT細胞を、IL-7 を含む培養液中で、T細胞レセプターを介する刺激の非存在下に14日間培養したところ、臍帯血由来の CD4⁺T 細胞は約5から6倍に増殖したのに対し、成人末梢血由来の CD4⁺CD45RA⁺T 細胞は約2から3倍にしか増殖しなかった。またこの増殖には内因性の IL-2 の関与は認めなかった。増殖の差は IL-7 レセプターの発現の差が関与している事が推測されたため、実験は IL-7 レセプターを均一に発現している臍帯血由来の CD4⁺T 細胞を用いて行った。

臍帯血 CD4⁺T 細胞は PMA と ionomycin の刺激により IL-2 と極少量の IFN- γ を産生した。これらの細胞を IL-7 と7日間培養する事により、IL-2 や IFN- γ など Th1 型のサイトカインを、また14日間培養する事により、Th1 のみならず Th2 型も僅かであるが産生する能力を獲得した。これらのサイトカイン産生は RT-PCR 法により、mRNA レベルでも確認された。これらのサイトカインを産生する細胞は CD45RA⁺ であり、僅かに存在する CD45RO⁺T 細胞によらない事が、細胞内サイトカイン染色を用いた二重染色にて確認された。

IL-7 と14日間培養したT細胞は抗原刺激を受けていないという点でナイーブT細胞であり、CD45RA⁺ 等のナイーブの形質を保持しているが、同時に CD11a の発現が強くメモリーT細胞の形質も備えていた。また、CD25 や CD40L の活性化マーカーも発現していた。更に、臍帯血の CD4⁺T 細胞は IL-2 によって増殖しなかったが、IL-7 と共に14日間培養した細胞は CD25 を発現して、IL-2 の濃度依存性に増殖した。

これらの結果より、IL-7 は腸管や皮膚など外界と接する局所において、ナイーブT細胞を抗原非依存性的に増殖させ、活性化ナイーブT細胞のプールを確保し、また Th1 及び Th2 タイプのサイトカイン産生能を抗原非依存性的に誘導する事により、宿主の生体防御に重要な役割を果たしている事が示唆された。これらの研究成果はヒトの免疫機構やアレルギー疾患の解明に新しい知見をもたらすと考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ナイーブ CD4 陽性T細胞の機能的分化は、生体の免疫反応に重要な役割を果たしている。本論文では、抗原刺激非存在

下でのナイーブ CD4 陽性 T 細胞に与える IL-7 の影響を、ヒトナイーブ CD4 陽性 T 細胞を用いて検討し、以下の知見を得た。

1. ほぼ全てのヒト臍帯血ナイーブ CD4 陽性 T 細胞は、CD45RA, IL-7 レセプターを発現しており、刺激により主として IL-2 を産生した。
2. これらの細胞を抗原刺激非存在下で IL-7 と培養すると、濃度依存性に増殖した。
3. 増殖した CD45RA 陽性細胞は大量の IL-2, IFN- γ 及び少量の IL-4, IL-5 の産生能を獲得した。
4. 細胞表面マーカーはナイーブ、メモリーの混合型を示し、同時に活性化マーカーも発現していた。
5. IL-7 で培養した後は、IL-2 レセプター α 鎖を発現し、IL-2 に対する増殖能を獲得した。

以上の結果は、ナイーブ T 細胞の増殖分化に与える、IL-7 の影響を明らかにすると共に、生体防御における IL-7 の生物学的意義につき興味深い示唆を与えたもので、ヒトの免疫機構やアレルギー疾患の解明に貢献し、免疫及びアレルギー疾患の診断に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成10年1月7日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。