

京都大学	博士（医科学）	氏名	崔 広 為
論文題目	<b>Characterization of the IL-15 niche in primary and secondary lymphoid organs in vivo</b> （生体内の一次および二次リンパ器官におけるインターロイキン 15 ニッチの解析）		
（論文内容の要旨） 免疫組織はリンパ球と免疫微小環境から成り、微小環境は上皮細胞、内皮細胞、細網細胞などのストローマ細胞から構成されている。ストローマ細胞はサイトカインやケモカインなどを産生し、リンパ球の発生と機能に大きな役割を担っている。このサイトカインの一つにインターロイキン 15 (IL-15) があり、T 細胞、NKT 細胞、NK 細胞、樹状細胞の分化、維持、免疫応答に重要な働きをしている。IL-15 mRNA はリンパ組織をはじめとして多くの器官で検出されるが、生体内における IL-15 産生細胞の実態については長く不明のままであった。 そこで、この問題を明らかにするために、内在性 IL-15 遺伝子の翻訳開始コドン直下に蛍光タンパク質 CFP cDNA を組み込んだ IL-15-CFP ノックイン (KI) マウスを作製し、産生細胞を蛍光タンパク質 CFP で標識した。続いて、共焦点蛍光顕微鏡、2 光子励起蛍光顕微鏡、フローサイトメトリーなどで IL-15 産生細胞を同定し、その分布を解析した。その結果、胸腺では MHC クラス II を高発現する成熟した胸腺髄質上皮細胞に IL-15 の発現が検出された。骨髄では、主に血管周囲に存在する VCAM-1 陽性の間葉系ストローマ細胞に IL-15 の発現が見られた。リンパ節では、T 細胞領域の細網線維芽細胞や CD11c 陽性の樹状細胞が IL-15 を産生していた。さらに、高内皮性細静脈とすべての血管内皮細胞で IL-15 が高発現されていた。脾臓では VCAM-1 陽性のストローマ細胞の一部が IL-15 を発現しており、その発現細胞は加齢とともに増加した。また、リポ多糖 (LPS) を投与して炎症を惹起すると、血管内皮細胞とリンパ管内皮細胞の IL-15 産生が亢進することを見出した。そのほかにも、腸管や肝臓などの器官内でも IL-15 産生細胞が検出された。次に、2 光子励起蛍光顕微鏡を用いて IL-15-CFP x IL-7-GFP ダブル KI マウスの骨髄の生体内イメージングを行い、IL-15 と IL-7 の両方を産生するストローマ細胞と IL-7 のみを産生するストローマ細胞が存在することを見出した。 以上の結果から、本研究は IL-15 産生細胞の種類と生体内分布を初めて明らかにした。さらに、IL-15-CFP KI マウスと IL-7-GFP KI マウスの結果を比較することで、血管内皮細胞は IL-15 を、リンパ管内皮細胞は IL-7 を特異的に発現するなど、一部のストローマ細胞で IL-15 と IL-7 の発現パターンに大きな違いがあることを見出した。IL-15 産生細胞がさまざまな免疫組織において IL-15 ニッチを形成し、免疫細胞の分化、維持、応答を支えていると考えられた。			

（論文審査の結果の要旨） 免疫微小環境内において、ストローマ細胞はサイトカインやケモカインなどを産生し、リンパ球の発生と機能に大きな役割を担っている。このサイトカインの一つにインターロイキン 15 (IL-15) があり、免疫系の分化、維持、免疫応答に重要な働きをしている。しかし、生体内における IL-15 産生細胞の実態については長く不明のままであった。申請者は IL-15-CFP ノックイン (KI) マウスを作製し、IL-15 産生細胞について解析した。その結果、胸腺では MHC クラス II を高発現する成熟した胸腺髄質上皮細胞に IL-15 の発現が検出された。骨髄では、主に血管周囲に存在する VCAM-1 陽性の間葉系ストローマ細胞に IL-15 の発現が見られた。リンパ節では、T 細胞領域の細網線維芽細胞や樹状細胞が IL-15 を産生していた。さらに、高内皮性細静脈で IL-15 が高発現されていた。脾臓では VCAM-1 陽性のストローマ細胞の一部が IL-15 を発現しており、その発現細胞は加齢とともに増加した。また、リポ多糖 (LPS) を投与して炎症を惹起すると、血管内皮細胞とリンパ管内皮細胞の IL-15 産生が亢進することを見出した。そのほかにも、腸管や肝臓などの器官内でも IL-15 産生細胞が検出された。さらに、IL-15-CFP KI マウスと IL-7-GFP KI マウスの結果を比較することで、血管内皮細胞やリンパ管内皮細胞などで IL-15 と IL-7 の発現パターンに大きな違いがあることを見出した。 以上の研究は IL-15 産生細胞の種類と生体内分布を初めて解明し、生体内における免疫細胞の発生を調節する微小環境の研究に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医科学）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 26 年 12 月 15 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。
--

要旨公開可能日： 年 月 日以降