

氏 名	ふじ とも こ 藤 田 伴 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 3048 号
学位授与の日付	平 成 19 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	Type I interferons attenuate T cell activating functions of human mast cells by decreasing TNF- $\alpha$ production and OX40 ligand expression while increasing IL-10 production. (I型インターフェロンはヒト肥満細胞の TNF- $\alpha$ 産生と OX40 リガンド発現を減少させ、IL-10 産生を増加させることにより T 細胞への活性化機能を減弱させる。)
論文調査委員	(主 査) 教 授 湊 長 博 教 授 坂 口 志 文 教 授 三 森 経 世

### 論 文 内 容 の 要 旨

肥満細胞は I 型アレルギー反応におけるエフェクター細胞であるが、近年、T 細胞との相互作用の存在も明らかにされ、獲得免疫における役割が注目されている。Fc $\epsilon$ RI のクロスリンクによる活性化後、肥満細胞には OX40 リガンド (OX40L) などの共刺激分子リガンドの発現が誘導され、T 細胞上の共刺激分子との相互作用により T 細胞の増殖を亢進させる。また、活性化した肥満細胞は TNF- $\alpha$  産生細胞としても重要であり、T 細胞を介する免疫反応を増強させる。疾患との関連では、多発性硬化症、その動物モデルである experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)、炎症性腸疾患等の Th1 疾患において肥満細胞が重要な役割を果たすことが報告されている。特に、EAE については、肥満細胞欠損マウスでは疾患の発症頻度、重症度、死亡率が有意に低下するが、肥満細胞の投与により野生型と同程度まで重症化することが報告されている。したがって、肥満細胞の制御機構の解明はこれらの疾患の病態の理解にとって重要であるといえる。I 型インターフェロンは様々な免疫制御能を有するサイトカインである。T 細胞や樹状細胞に対する作用に関する報告は認められるが、肥満細胞に対する作用は殆ど検討されていない。多発性硬化症においてインターフェロン  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) が有効であることから、おなじく I 型インターフェロンに属するインターフェロン  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) が肥満細胞に何らかの影響を及ぼすことが推測される。上記の背景を基盤として、本研究は IFN- $\alpha$  が肥満細胞の形質及びサイトカイン産生に何らかの影響を及ぼすか否かを調べたものである。臍帯血由来の単核球を IL-6 及び stem cell factor 存在下で培養して生成した肥満細胞 (cord blood-derived mast cells) を以下の実験に用いた。IgE 及び anti-IgE Ab で Fc $\epsilon$ RI をクロスリンクさせた後のサイトカイン産生を RT-PCR 及び ELISA にて検討したところ、IFN- $\alpha$  で処理した肥満細胞では、TNF- $\alpha$  の産生が有意に低下し、IL-10 の産生が有意に増加していた。また、フローサイトメトリーによる解析で、IFN- $\alpha$  処理により OX40L の発現低下が観察された。これらの結果に一致して、CD4<sup>+</sup>T 細胞と肥満細胞の共培養において、IFN- $\alpha$  で処理した肥満細胞では T 細胞共刺激能が有意に低下していた。また、OX40L に対する阻害抗体により T 細胞増殖が有意に抑制されたことから、肥満細胞の T 細胞への共刺激において OX40/OX40L 相互作用が重要であることが示された。以上より、肥満細胞が I 型インターフェロンの免疫制御能の一端を担っており、I 型インターフェロンが肥満細胞を介して上記 Th1 疾患の病態に抑制的に作用する可能性が示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

獲得免疫において肥満細胞は重要な役割を担っているが、その制御因子は未解明である。I 型インターフェロン (IFN) は多機能を有するサイトカインであり、肥満細胞が関与する疾患である多発性硬化症 (MS) の治療薬として用いられている。この事実に着目し、本研究では I 型 IFN の一種であるインターフェロン  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) の肥満細胞への作用を検討した。

IFN- $\alpha$ で処理した肥満細胞では、TNF- $\alpha$ 産生の有意な低下とIL-10産生の有意な上昇を認めた。また、フローサイトメトリーによる解析で、IFN- $\alpha$ 処理によりOX40Lの発現低下が観察された。これらに一致して、CD4<sup>+</sup>T細胞と肥満細胞の共培養において、IFN- $\alpha$ で処理した肥満細胞でT細胞への共刺激能が有意に低下していた。また、抗OX40L阻害抗体によりT細胞増殖が有意に抑制されたことから、肥満細胞のT細胞への共刺激におけるOX40/OX40L相互作用の重要性が示された。これらの結果から、IFN- $\alpha$ が肥満細胞を介してT細胞免疫応答に対して制御性に作用することが明らかとなった。Th1型免疫疾患への肥満細胞の関与が報告されており、実際、I型IFNがMSの増悪を抑えるが、その効果の一部は肥満細胞を介するものであると考えられる。以上より本研究は、I型IFNによる肥満細胞の制御機構の解明に貢献し、肥満細胞を標的とした諸疾患の治療法の開発に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成19年1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。