

氏 名	た ば だ す み え 田 端 淑 恵
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2961 号
学位授与の日付	平 成 18 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	Distribution and kinetics of SR - PSOX / CXCL16 and CXCR6 expression on human dendritic cell subsets and CD4 <sup>+</sup> T cells (ヒト樹状細胞サブセットと CD4 <sup>+</sup> T 細胞上に発現する SR-PSOX/CXCL16 と CXCR6 の分布と動態)
論文調査委員	(主 査) 教 授 坂 口 志 文 教 授 生 田 宏 一 教 授 長 澤 丘 司

### 論 文 内 容 の 要 旨

スカベンジャー受容体である Scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized lipoprotein (SR-PSOX)/CXC chemokine ligand 16 (CXCL16) は抗原提示細胞に発現し、その細胞外ドメインはメタロプロテアーゼで切断されて、ケモカイン SR-PSOX/CXCL16 となる。これは、SR-PSOX/CXCL16 の唯一のレセプターである CXCR6 を発現する活性化 T 細胞や NKT 細胞を誘引し、抗原提示細胞による T 細胞の活性化増強において重要な役割を果たすと考えられる。そこで、我々は、強力な抗原提示細胞であるヒト樹状細胞 (dendritic cells; DC) のサブセットにおける SR-PSOX/CXCL16 の発現分布を検討するとともに、その発現細胞が可溶性 SR-PSOX/CXCL16 を分泌し CXCR6 発現細胞を遊走させるかどうかを chemotaxis assay によって検討した。また、CD4<sup>+</sup>T 細胞の機能的サブセット (naïve (T<sub>N</sub>), central memory (T<sub>CM</sub>), effector memory (T<sub>EM</sub>)) における CXCR6 発現の DC 刺激に伴う動態についても解析し、DC と CD4<sup>+</sup>T 細胞の相互作用におけるどのステップで CXCL16/CXCR6 系が機能するかを検討した。

マクロファージ、単球由来樹状細胞 (MoDC)、CD11c<sup>+</sup>myeloid DCs (mDC) は SR-PSOX/CXCL16 を発現し、成熟刺激によってさらにその発現が増加した。一方、一部の plasmacytoid DCs (pDC) は、弱く SR-PSOX/CXCL16 の発現が認められた。SR-PSOX/CXCL16 発現細胞の上清中には可溶性 SR-PSOX/CXCL16 が分泌されており、CXCR6 陽性細胞を遊走させ、抗 SR-PSOX/CXCL16 抗体により阻害された。また、成熟 DC 刺激による CXCR6 の誘導は、CD4<sup>+</sup>T<sub>N</sub> 細胞ではほとんど見られないのに対し、T<sub>CM</sub> 細胞では強力に誘導された。もともと CXCR6 の発現のある T<sub>EM</sub> は、DC によってさらに CXCR6 の発現が増強した。

以上より、病原微生物を貪食した myeloid 系 DC が SR-PSOX/CXCL16 を分泌して CXCR6 陽性メモリー T 細胞を引き寄せ、T 細胞のエフェクター機能を増強することにより、強力な感染免疫の誘導に重要な役割を果たしていると考えられる。特に、CXCL16-CXCR6 系は、末梢炎症組織ではマクロファージによる T<sub>EM</sub> 細胞の誘引に、リンパ組織では成熟 myeloid DC による T<sub>CM</sub> 細胞の活性化に深く関与していると考えられる。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ケモカイン SR-PSOX/CXCL16 は抗原提示細胞 (APC) に発現し、唯一のレセプターである CXCR6 を発現する活性化 T 細胞を誘引することにより、APC による T 細胞の活性化に重要な役割を果たすと考えられる。

本研究では、(1)ヒト APC、特に樹状細胞 (DC) サブセットにおける SR-PSOX/CXCL16 の発現、(2)CD4<sup>+</sup>T 細胞における CXCR6 の発現と動態を検討した。

SR-PSOX/CXCL16 の発現では、SR-PSOX/CXCL16 がマクロファージやミエロイド系の DC に高発現し、成熟に伴いその発現は増強し、上清中に分泌された SR-PSOX/CXCL16 は CXCR6 陽性細胞を遊走させ、この遊走が抗 SR-PSOX/CXCL16 抗体により阻害されることを示した。

CXCR6 の発現と動態の解析では、CXCR6 がエフェクターメモリー T 細胞に高発現するとともに、DC 刺激により CD4<sup>+</sup> セントラルメモリー T 細胞において強く発現が誘導されることを示した。この結果は、ミエロイド系 APC からの SR-PSOX/CXCL16 がメモリー T 細胞を誘引することにより、その反応の増強に関与していることを示唆する。

本研究は、初めてヒト DC サブセットでの SR-PSOX/CXCL16 の発現を詳細に調べたもので、APC によるメモリー T 細胞の活性化機序の解明に貢献するとともに、種々の炎症性疾患の進展機序の解明と新たな治療法の開発に寄与するところが大きい。従って、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、本学位申請者は平成18年2月2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。