

京都大学	博士 (医学)	氏名	酒井 秀政
論文題目	The CD40-CD40L axis and IFN- γ play critical roles in Langhans giant cell formation (Langhans型巨細胞の形成においてCD40-CD40Lの相互作用とIFN- γ は必須である)		
(論文内容の要旨)			
<p>特発性サルコイドーシスや Blau 症候群／若年性サルコイドーシスなどの全身性肉芽腫疾患では、肉芽腫本来の目的である病原体に対する免疫反応とは異なり、肉芽腫の形成そのものが、ヒトの各臓器や器官における正常な働きの障害となり、難治な臨床症状を呈する。しかしながら、これらの肉芽腫疾患の病態は詳細に分かっておらず、結果として臨床上的特異的な治療方針に乏しいのが現状である。Langhans 型巨細胞はこれらの肉芽腫疾患で特徴的な病理所見とされており、この形成過程や必須の分子等を明らかにすることは、これらの肉芽腫性疾患の病態の詳細な解明や新しい治療方針に結びつくと思われる。</p> <p>肉芽腫の病理像において見られる T 細胞の存在から、Langhans 型巨細胞の形成における T 細胞の役割の重要性が考慮され、末梢血から採取したヒト単球と T 細胞を ConA 刺激下に共培養させた。この共培養により Langhans 型巨細胞が形成されることが判明し、これを元に Langhans 型巨細胞の形成に関わる必須な分子について解析を行った。</p> <p>この Langhans 型巨細胞の形成には、従来より指摘されていた Th1 系のサイトカインである IFN-γ のみならず、単球と T 細胞の相互の接触が必須であることが明らかとなり、また、T 細胞の中でも CD4 陽性 T 細胞は CD8 陽性 T 細胞に比して、優位に Langhans 型巨細胞を誘導することが判明した。CD4 陽性 T 細胞に優位に発現する表面分子を検討した結果、単球の CD40 と T 細胞の CD40L との相互作用が、Langhans 型巨細胞の形成に必須であることが判明した。この相互作用は IL-12 の中和抗体によっても抑制されず、IL-12 を介した IFN-γ の分泌とは独立して Langhans 型巨細胞の形成に寄与していると考えられた。また、単球のみに可溶性 CD40L と IFN-γ を加え、ConA 刺激下で培養することで、同様の Langhans 型巨細胞が形成され、T 細胞が Langhans 型巨細胞の形成において果たしている役割がより明白となった。</p> <p>さらに、巨細胞化に必要な細胞融合に関わる分子に関して検討を進め、Langhans 型巨細胞の形成においても、破骨細胞や異物型巨細胞で必須の膜貫通型タンパクである DC-STAMP が発現誘導されていることが判明し、またその DC-STAMP を siRNA でノックダウンすることで巨細胞形成は抑制され、その関与が明らかとなった。</p> <p>以上により、ConA による Langhans 型巨細胞を誘導する系が確立され、その系においては、CD40-CD40L の相互作用が IFN-γ と同等に Langhans 型巨細胞の形成に必須の因子であることが示された。また、これらの因子によって発現される DC-STAMP が本系における Langhans 型巨細胞の形成においても寄与していることが示された。これらの結果は、Langhans 型巨細胞を特徴とする肉芽腫疾患の病態を解明のみならず、難治性とされているこれらの疾患の治療を考慮する糸口になり得ることが考えられた。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

肉芽腫の形成は生体に必要な免疫反応であるが、サルコイドーシスに代表される全身性肉芽腫疾患では、肉芽腫の形成自体が、ヒトの各臓器や器官における正常な働きを害し、多彩な臨床症状を呈する。しかし、肉芽腫形成の機序は詳細に判っておらず、これらの疾患では非特異的治療に終始しているのが現状である。肉芽腫疾患で特徴的に見られる Langhans 型巨細胞の形成機序を解析することは、肉芽腫疾患の病態の解明につながる事が期待される。本研究では、末梢血から採取したヒト単球と T 細胞を ConA 刺激下に共培養することで、Langhans 型巨細胞を誘導し、これを元に Lanhgans 型巨細胞の形成に関わる必須な分子について解析を行った。この結果、T 細胞から分泌される IFN- γ に並んで、単球と T 細胞の接触による CD40 と CD40L との相互作用が、Langhans 型巨細胞の形成に必須であることが判明した。さらに、巨細胞化に必要な細胞融合に関わる分子として、破骨細胞で必須の膜タンパクである DC-STAMP が Langhans 型巨細胞の形成にも関与していることを示した。

以上の研究は、Langhans 型巨細胞を特徴とする全身性肉芽腫疾患における病態解明に貢献し、治療に難渋することの多い同疾患の新しい治療法の開発に向けて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24年4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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降