

京都大学	博士 (医学)	氏 名	中溝 聡
論文題目	Dermal V γ 4 $\gamma\delta$ T cells possess a migratory potency to the draining lymph nodes and modulate CD8 $^{+}$ T cell activity through TNF- α production (真皮 V γ 4 陽性 $\gamma\delta$ T 細胞はリンパ節へ遊走し TNF- α を産生することにより CD8 陽性 T 細胞を活性化させる)		
(論文内容の要旨)			
【はじめに】 $\gamma\delta$ T 細胞は末梢血やリンパ組織に多く存在する $\alpha\beta$ T 細胞とは異なり、皮膚などの上皮組織に分布しており、皮膚免疫に重要な役割を果たしている。樹状細胞と同じように皮膚の $\gamma\delta$ T 細胞も所属リンパ節へ移動することが報告されているが、リンパ節における機能は未だ多くが分かっていない。本研究では、BCG 感染モデルを用いて皮膚からリンパ節へ移動した $\gamma\delta$ T 細胞の詳細な機能を明らかにする。			
【結果】 1. 真皮 Vγ4 陽性$\gamma\delta$ T 細胞は皮膚からリンパ節へ移動する 初めにカエデマウスを用いて皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞のリンパ節への移動を解析した。カエデマウスは紫色光線を照射することにより、照射した部位の細胞を標識することができるマウスである。その結果、定常状態においても皮膚からリンパ節へ $\gamma\delta$ T 細胞は移動していた。次に BCG 接種後の $\gamma\delta$ T 細胞の移動を観察した。BCG 感染により皮膚から移動した $\gamma\delta$ T 細胞の数は著明に増加した。さらに移動した細胞の T 細胞受容体を解析したところ、多くは真皮に存在する V γ 4 陽性細胞であった。この結果より、真皮の V γ 4 陽性 $\gamma\delta$ T 細胞は皮膚からリンパ節へ常に移動しており、BCG 感染によって移動が促進されることが分かった。			
2. 皮膚$\gamma\delta$ T 細胞は G タンパク質 Gi 共役ケモカイン受容体非依存性にリンパ節へ移動する 次に皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞がリンパ節へ移動する機構について解析した。皮膚からリンパ節への移動には CCR7 に代表される G タンパク質 Gi 共役ケモカイン受容体が重要であると報告されている。そこで Gi の阻害剤である百日咳毒素をカエデマウスに投与したところ、樹状細胞の動きは抑制されたが、 $\gamma\delta$ T 細胞の動きは抑制されなかった。このことから、皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞は CCR7 を含む G タンパク質 Gi 共役ケモカイン受容体とは独立して移動することが示唆された。			
3. Vγ4 陽性細胞は樹状細胞の機能を調節することにより抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の分化を促進する V γ 4 陽性 $\gamma\delta$ T 細胞の CD8 陽性 T 細胞の増殖に与える効果を検討した。V γ 4 の中和抗体を投与後、BCG を摂取したところ抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の増殖が抑制された。次に V γ 4 の中和抗体を投与したマウスから採取した樹状細胞を CD8 陽性 T 細胞と培養した。その結果 V γ 4 の中和抗体を投与したマウスから採取した樹状細胞と培養した CD8 陽性 T 細胞は増殖、IFN γ の産生がコントロール群に比べて抑制された。つまり、V γ 4 陽性 $\gamma\delta$ T 細胞は樹状細胞を調節することにより抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞応答に重要な役割を果たしていることが明らかになった。			

4. V γ 4 陽性細胞は樹状細胞の IL-12 産生を促進する

V γ 4 陽性細胞が樹状細胞を調節する分子レベルの機構を明らかにするために、V γ 4 陽性細胞と樹状細胞を共培養した。その結果、V γ 4 陽性細胞と培養することにより樹状細胞からの IL-12 産生が亢進した。また、TNF- α の中和抗体を加えることにより樹状細胞からの IL-12 産生が抑制された。この結果、V γ 4 陽性細胞は TNF- α を産生することにより樹状細胞からの IL-12 産生を促進することが明らかになった。

【おわりに】

真皮 $\gamma\delta$ T 細胞は皮膚における感染防御の役割を担っていると考えられていたが今回の研究を通じ、リンパ節における獲得免疫の調整にも重要な役割を担っていることが明らかになった。今後、皮膚免疫疾患の新しい治療戦略として、皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞の機能制御を標的とする薬剤の開発が期待される。

(論文審査の結果の要旨)

$\gamma\delta$ T 細胞は皮膚などの上皮組織に多く存在する。従来皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞は、皮膚局所での免疫応答に重要な役割を果たしていると考えられてきた。一方で近年、皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞は所属リンパ節へ遊走することが報告され、リンパ節においても重要な役割を担っていることが示唆された。そこで皮膚からリンパ節へ遊走した $\gamma\delta$ T 細胞の役割について、BCG 感染モデルを用いて検討した。

まず、皮膚-リンパ節間の $\gamma\delta$ T 細胞の遊走について検討を行った。BCG 感染により皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞のリンパ節への遊走が観察され、そのほとんどが真皮に存在する V γ 4 陽性細胞であった。

次に、V γ 4 陽性細胞を中和抗体により除去し BCG を接種したところ、所属リンパ節における CD8 陽性 T 細胞の活性、樹状細胞の IL-12 産生が抑制された。逆に、樹状細胞を V γ 4 陽性細胞と共培養したところ、樹状細胞からの IL-12 産生が亢進した。さらに、抗腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor; TNF- α) 抗体により、樹状細胞からの IL-12 産生が抑制された。以上より、皮膚から移動した V γ 4 陽性細胞は TNF- α を介して樹状細胞からの IL-12 産生を促進する事で CD8 陽性 T 細胞活性化を誘導し、BCG 感染において重要な役割を果たしている事が示された。

以上の研究は皮膚 $\gamma\delta$ T細胞の皮膚免疫応答における新たな役割を明らかにし、皮膚感染症の病態解明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 27 年 3 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。