

京都大学	博士(医学)	氏名	清水 ちひろ
論文題目	Natural Killer T Cells Are Essential for the Development of Contact Hypersensitivity in BALB/c Mice (NKT細胞はBALB/cマウスにおける接触皮膚炎の発症に重要な役割を果たしている)		
(論文内容の要旨)			
<p>接触皮膚炎 (contact hypersensitivity; CHS) モデルは、抗原特異的 T 細胞によって媒介される遅延型過敏症のプロトタイプとして、皮膚の免疫応答を研究するために広く使われている。CHS の感作相では、ハプテンに結合した樹状細胞 (dendritic cells; DC) は、所属リンパ節へと移行していくが、その際の DC の成熟と、所属リンパ節における DC からナイーブ T 細胞への抗原提示は、CHS 発症における重要なステップと言える。</p> <p>ナチュラルキラー T (natural killer T; NKT) 細胞は、T 細胞受容体とともに NK 受容体を発現しているリンパ球サブタイプの一つであり、抗原提示細胞上の CD1d 分子に提示された外来性抗原である糖脂質、α-ガラクトシルセラミドを認識し活性化する。活性化した NKT 細胞は IL-4 や IFN-γ を産生し免疫反応を誘導するため、NKT 細胞は皮膚疾患において重要な役割を担っていると考えられている。CHS においても NKT 細胞の関与を示唆する報告はあるが、詳細な機序は未だ明らかにされていない。そこで我々は、NKT 細胞欠損マウス (Cd1d^{-/-}マウス と Traj18^{-/-}マウス、共に BALB/c バックグラウンド) を用いて、CHS における NKT 細胞の役割について解析を行った。</p> <p>これらのマウスを用いて CHS 反応を調べたところ、NKT 細胞欠損マウスでは野生型に比べて耳介の腫脹は減弱しており、組織学的にも炎症所見に乏しくなっていた。また、養子免疫細胞移入による CHS 誘導モデルでは、感作後の NKT 細胞欠損マウスの細胞を移入した場合に耳介の腫脹は減弱したことから、CHS の感作相に NKT 細胞は関与していると考えられた。この CHS 反応の減弱は、NKT 細胞欠損マウスに NKT 細胞を移入した後に CHS を行った場合には回復することが確認された。感作後の所属リンパ節において、T 細胞の数およびサイトカインの産生量は、NKT 細胞欠損マウスにおいて有意に低下していた。感作後の所属リンパ節を調べたところ、NKT 細胞は活性化されており、またその局在を免疫染色にて確認したところ、DC と隣接していることが確認された。感作後に皮膚から所属リンパ節へと移動してきた DC の共刺激分子は、NKT 細胞欠損マウスでは野生型に比べて発現が低下していた。さらに、骨髄由来樹状細胞 (bone marrow derived DC; BMDC) を NKT 細胞と共培養し、BMDC の共刺激分子の発現頻度とアポトーシス細胞数を解析したところ、BMDC のみを培養した場合に比べ、NKT 細胞との共培養系では共刺激分子は高発現となり、アポトーシスは抑制されていた。BMDC の培養の際に NKT 細胞を加えた場合、BMDC 単独培養に比べて、BMDC からの腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor; TNF) 産生は増加しており、この共培養系での TNF 産生は、抗 CD54 抗体や抗 CD154 抗体などの中和抗体存在下では抑制されていた。また、BMDC と NKT 細胞を共培養する際に抗 TNF 抗体を加えたところ、NKT 細胞による BMDC のアポトーシス抑制効果が減弱していた。このことから、NKT 細胞による BMDC のアポトーシス抑制には、BMDC からの TNF 産生が関与していることが示された。</p> <p>以上より、NKT 細胞は TNF の産生を介して DC の成熟とアポトーシスの抑制を制御す</p>			

る事から、CHS の感作相において重要な役割を果たしている事が明らかとなった。

(論文審査の結果の要旨)

ナチュラルキラー T (natural killer T; NKT) 細胞はリンパ球サブタイプの一つであり、活性化すると IL-4 や IFN- γ を産生し免疫反応を誘導するため、皮膚疾患においても重要な役割を担っていると考えられる。そこで、NKT 細胞欠損マウスを用いて、接触皮膚炎 (contact hypersensitivity; CHS) における NKT 細胞の役割について検討した。

NKT 細胞欠損マウスにおける CHS 反応を調べたところ、野生型に比べて耳介の腫脹は減弱していた。また、リンパ節由来の免疫細胞の移入による CHS 誘導モデルでは、CHS の感作相に NKT 細胞が関与しているとの結果が得られた。さらに、感作後の所属リンパ節では NKT 細胞は活性化され、樹状細胞 (dendritic cell; DC) も増加していた。

そこで、DC を NKT 細胞と共培養したところ、DC のアポトーシスは抑制され、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor; TNF) 産生は増加していた。さらに、この共培養に抗 TNF 抗体を加えたところ、NKT 細胞による DC のアポトーシス抑制効果は減弱した。以上より、NKT 細胞が TNF を介して DC の成熟とアポトーシスの抑制を制御する事で CHS の感作相において重要な役割を果たしている事が示された。

以上の研究は接触皮膚炎の病態の解明に貢献し、皮膚免疫応答の理解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 2 月 17 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。