

氏 名	や 八 角 高 裕
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2784 号
学位授与の日付	平 成 16 年 7 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	Differential requirement for the CD40-CD154 costimulatory pathway during Th cell priming by CD8 α^+ and CD8 α^- murine dendritic cell subsets (マウス CD8 α 陽性および CD8 α 陰性樹状細胞亜群によるヘルパー T 細胞の活性化における CD40-CD154共刺激経路の必要性の差異)
論文調査委員	(主 査) 教 授 内 山 卓 教 授 淀 井 淳 司 教 授 湊 長 博

論 文 内 容 の 要 旨

近年、樹状細胞 (DC) はナイーブなヘルパー T(Th) 細胞を活性化し、免疫応答に於いて中心的な役割を果たしていることが明らかになってきている。DC は Th 細胞を活性化させるだけでなく、その機能的分化を誘導すると考えられており、この過程には CD40-CD154 共刺激経路をはじめとする様々な分子やサイトカインが関与していると考えられている。マウス脾臓には CD8 α 鎖の発現の有無により 2 つの異なる DC サブセットが存在し、それぞれ異なる Th 細胞の分化を誘導することが報告されているが、それぞれの DC サブセットによる Th 細胞の分化誘導機構については未解明な部分が多い。本論文はそれぞれの DC サブセットによる Th 細胞の分化誘導に於いて、CD40-CD154 共刺激経路の果たす役割について検討したものである。

BALB/c マウスの脾臓より CD8 α^+ DC 及び CD8 α^- DC を単離後 *in vitro* で可溶性蛋白抗原をパルスして同系マウスに経静脈投与し、14日後に脾臓 Th 細胞の抗原特異的サイトカイン産生を検討したところ、CD8 α^+ DC は IFN- γ の産生を誘導し、CD8 α^- DC は IL-4 及び IL-10 の産生を誘導した。DC 投与後14日目に蛋白抗原のみを追加投与し、7日後に血清中の抗原特異的抗体価を測定したところ、IgG2a 抗体は CD8 α^+ DC により、IgE 抗体は CD8 α^- DC により誘導された。卵白アルブミン (OVA) をパルスした DC と OVA 特異的 DO11.10T 細胞とを *in vitro* で共培養し、増殖した DO11.10T 細胞を γ 線照射した BALB/c マウスの脾細胞と OVA とで刺激してサイトカイン産生を検討したところ、CD8 α^+ DC によりプライミングされた T 細胞からは IFN- γ が産生され、CD8 α^- DC によりプライミングされた T 細胞は IL-4 及び IL-10 を産生した。以上より、*in vivo* 並びに *in vitro* に於いて CD8 α^+ DC は Th1、CD8 α^- DC は Th2 反応を誘導し、更に *in vivo* に於いてはそれぞれの反応に特異的な抗体サブクラスの産生を誘導することが確認された。

次に、DC による *in vivo* でのプライミングの際に CD28-CD80/CD86 並びに CD40-CD154 共刺激経路を阻害してみたところ、CD28-CD80/CD86 経路は両 DC サブセットによる Th 反応の誘導と抗体産生に必要であったが、CD40-CD154 経路は CD8 α^+ DC による Th1 反応の誘導と IgG2a 抗体の産生のみに関与している事が明らかとなった。*In vitro* に於いて、CD28-CD80/CD86 経路は両 DC サブセットによる DO11.10T 細胞の増殖誘導に必要であったが、CD40-CD154 経路は DO11.10T 細胞の増殖誘導には必要なく、CD8 α^+ DC からの IL-12 産生と Th1 反応の誘導に必要であった。以上の結果より、CD40-CD154 共刺激経路は CD8 α^+ DC による Th1 反応の誘導に重要な役割を果たしているが、CD8 α^- DC による Th2 反応の誘導には必須でないことが確認され、両 DC サブセットによる特異的な Th 反応の誘導には、CD40 分子への刺激に対する反応性の差異が関与していると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者はマウス脾臓中の CD8 α^+ 及び CD8 α^- 樹状細胞 (DC) サブセットによる Th 細胞の分化誘導に於いて、CD40-

CD154 共刺激経路の果たす役割について検討した。

まず、CD8 α ⁺DC は Th1 反応と IgG2a 抗体の産生を誘導し、CD8 α ⁻DC は Th2 反応と IgE 抗体の産生を誘導する事が in vivo で示され、各々の DC サブセットによる特異的な Th 反応の誘導は in vitro でも確認された。DC 投与の際に CD40-CD154 共刺激経路を阻害すると、CD8 α ⁺DC による Th1 反応と IgG2a 抗体の誘導のみが抑制され、CD8 α ⁻DC による Th2 反応と IgE 抗体の誘導には影響がない事が示された。CD40-CD154 経路は両 DC サブセットによる Th 細胞の増殖誘導には必要でなく、CD8 α ⁺DC からの IL-12 産生と Th1 反応の誘導に必要であった。

以上の結果より、CD40-CD154 共刺激経路は CD8 α ⁺DC による Th1 反応の誘導に重要な役割を果たしているが、CD8 α ⁻DC による Th2 反応の誘導には必須でないことが示され、両 DC サブセットによる特異的な Th 反応の誘導には、CD40 分子への刺激に対するサイトカイン産生性の差異が関与している事が示唆された。

以上の研究は Th 細胞の分化機構の解明に貢献し、アレルギー疾患や自己免疫疾患などの原因究明・治療法開発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16年6月21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。