


(別紙様式第3号)

# 論 文 要 旨

論 文 題 目

Contribution of IL-18 to Th1 Response and Host Defense Against Infection by  
*Mycobacterium tuberculosis* : A Comparative Study with IL-12p40

(ヒト型結核菌マイコバクテリウム・ツベルクローシスに対する1型ヘルパーT細胞反応及び感染防御におけるインターロイキン-18の役割：インターロイキン-12p40との比較研究)

氏名 金城 雄樹 

研究の目的：結核は近年罹患率、死亡率の増加により再興感染症として注目されている。特に免疫低下症例や多剤耐性菌の出現により治療に難渋する場合が少なくない。そのため、有効なワクチンや免疫療法を含めた新しい治療法の開発が望まれている。

本細菌に対する感染防御は主に細胞性免疫によって担われており、1型ヘルパーT細胞(Th1)の誘導及びInterferon(IFN)- $\gamma$ の産生が重要である。Interleukin(IL)-18はIL-12と共にIFN- $\gamma$ 誘導性サイトカインとして知られているが、その結核感染防御における役割は十分には理解されていない。そこで、結核感染防御及びTh1反応の誘導におけるIL-18の役割について、比較的研究の進んでいるIL-12と比較しながら解析を行った。

方法：結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv株を野生型(WT)及び遺伝子欠損マウス(IL-12p40KO、IL-18KO又はIL-12p40とIL-18を共に欠損したDKO)に感染させ生存率、臓

器内菌数、サイトカイン産生及び精製ツベルクリン purified protein derivatives (PPD) 刺激に対する脾細胞からの IFN- $\gamma$  産生を調べた。また、IL-18KO マウスに結核感染後、リコンビナント IL-12 を投与し IFN- $\gamma$  産生を WT と比較した。次に、IL-18 を過剰発現させたトランスジェニックマウス (IL-18Tg) を用いて同様な検討を行った。

結果： ① DKO では IL-12p40KO と比べ結核感染後の生存期間が短縮した。WT 及び IL-18KO は死亡しなかった。② IL-18KO では WT と比較して肺、脾臓内菌数の増加が認められた。また、DKO では IL-12p40KO と比べ肺内菌数が増加していた。③ IL-18KO では WT と比較して血清、肺、肝臓内における IFN- $\gamma$  の産生が低下していた。④ IL-18KO では WT と比較して PPD 刺激に対する脾細胞からの IFN- $\gamma$  産生が低下していた。DKO 及び IL-12p40KO では IFN- $\gamma$  産生は認められなかった。⑤ 結核感染後 IL-18KO に過剰量の IL-12 を投与したが、




血清 IFN- $\gamma$  の値は WT レベルまで回復しなかった。⑥ IL-18Tg ではリッターメイトマウス (Lm) と比較して、結核感染 14 日後の脾臓内菌数及び 35 日後の脾臓及び肺内菌数の減少が認められた。⑦ IL-18Tg では Lm と比較して感染後血清 IFN- $\gamma$  の値が増加していた。IL-4 及び IL-13 の値は有意な差は認められなかった。

⑧ IL-18Tg では Lm と比べ PPD 刺激に対する脾細胞からの IFN- $\gamma$  産生が増加していた。IL-4 産生は認められないものの IL-13 産生は増加していた。

考察：IL-18 は結核感染防御及び Th1 反応の誘導において、IL-12 ほどではないものの重要な役割を担っていることが明らかになった。IL-18 は Th2 を誘導するという報告もあるが、結核感染では Th1 の誘導に働くことが示唆された。今後はその制御機構を詳細に解析する必要があると考えられた。

## 論文審査結果の要旨

(1)

報告番号	* 課程博 第	号	氏名	金城 雄樹
論文審査委員	平成 14 年 12 月 9 日			
	主査教授	渡 部 久 実		
	副査教授	田 中 勇 悦		
	副査教授	佐 藤 良 也		

### (論 文 題 目)

Contribution of IL-18 to Th1 Response and Host Defense Against Infection by *Mycobacterium tuberculosis*: A Comparative Study with IL-12p40

### (論文審査結果の要旨)

上記の論文に対し、その研究に至る背景、論文の内容とその学術的水準、研究の成果とその意義などを慎重に審査し、次のような審査結果を得た。

#### 1. 研究の背景：

結核は近年罹患率、死亡率の増加により再興感染症として注目されており、免疫療法を含めた新しい治療法の開発が望まれている。本細菌に対する感染防御は主に細胞性免疫によって担われており、1型ヘルパーT細胞(Th1)の誘導及びinterferon(IFN)- $\gamma$ の産生が重要である。Interleukin(IL)-18はIL-12と共にIFN- $\gamma$ 誘導性サイトカインとして知られているが、その結核感染防御における役割は十分にはわかっていない。またIL-12との比較検討も行われていない。そこで結核感染防御及びTh1の誘導におけるIL-18の役割についてIL-12p40と比較しながら解析を行った。

#### 2. 論文の内容とその水準：

- 1) IL-12p40とIL-18を共に欠損した両欠損マウスではIL-12p40欠損マウスと比較して、結核感染防御能が低下していた。同様にIL-18欠損マウスでは野生型マウスと比較して臓器内菌数の増加が認められた。

備 考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。

2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。

3 \*印は記入しないこと。

## 論文審査結果の要旨

(2)

- 2) IL-18欠損マウスでは野生型マウスと比較してIFN- $\gamma$ の産生が低下していた。IL-12p40欠損マウスではIFN- $\gamma$ の産生は認められなかった。
- 3) IL-18欠損マウスに過剰量のIL-12を投与した場合でも血清IFN- $\gamma$ の値は野生型マウスと比較して低下していた。
- 4) IL-18トランスジェニック (Tg) マウスではリッターメイト (Lm) マウスと比較して臓器内菌数の減少が認められた。
- 5) IL-18TgマウスではLmマウスと比較してIFN- $\gamma$ の産生が増加していたが、IL-4の産生増加は認められなかった。

これらの結果から、IL-18がIL-12程ではないものの、結核感染においてTh1の誘導及び感染防御に重要な役割を担うことを強く示唆するものと考えられた。

### 3. 研究成果の意義：

これまでに結核感染防御及び Th1 の誘導における IL-12 と IL-18 の役割を比較検討した報告はなく、本研究では遺伝子欠損マウスを用いてそれらのサイトカインの役割を初めて比較検討より明らかにした。また IL-18 の遺伝子欠損マウスのみならず、トランスジェニックマウスも用いる事で IL-18 の結核感染防御における役割を実験的に確認した。本症の感染防御機構の解明は今後治療への応用につながる有用なものであると考えられた。

以上の内容は研究方法ならびに成果ともに国際的に高い学術的水準を有するものと判断された。よって、本研究は学位授与に十分値する内容であると判断した。