

論 文 要 旨

論文題目

NKT cells play a limited role in the neutrophilic inflammatory responses and host defense to pulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa*.

(NKT細胞は緑膿菌性肺炎に対する好中球性防御反応における限定的な役割しか果たさず)

氏 名 金城 武士 (金城)

【目的】NKT細胞はNK細胞とT細胞の両方の特徴を併せ持つ細胞群であり、抗原提示細胞上のCD1d分子と結合した糖脂質抗原を認識する。NKT細胞研究において使用されるノックアウトマウスは、全てのNKT細胞を持たないCD1dノックアウト(CD1dKO)マウスや主要なサブセットである $V\alpha 14$ +NKT細胞のみを欠損した $J\alpha 18$ ノックアウト($J\alpha 18$ KO)マウスが主に用いられている。また、 $V\alpha 14$ +NKT細胞はその特異的活性物質である α -galactosylceramide(α -GalCer)の発見以降、臨床応用を視野に入れた研究が盛んに行われている。2002年、CD1dKOマウスを用いた研究によりCD1d拘束性T細胞が緑膿菌性肺炎に対する感染防御において重要な役割を果たしていることが報告されたが、我々は主要なサブセットである $V\alpha 14$ +NKT細胞の役割について解明する必要があると考え、検討を行った。

【方法】マウスは遺伝的背景が C57BL/6 である CD1dKO、J α 18KO マウスを用いた。経気道的に緑膿菌を感染させ、感染後の肺内生菌数、気管支肺胞洗浄液中の好中球数および肺内サイトカイン産生量を比較した。対照として肺炎球菌を用い、同様の検討を行った。

【結果と考察】肺炎球菌感染とは対照的に、緑膿菌感染においては野生型とノックアウトマウスにおいてこれら比較項目で差を認めなかった。V α 14+NKT 細胞の特異的活性物質である α -GalCer を野生型マウスに投与すると、緑膿菌、肺炎球菌の両感染において、肺内 IFN- γ 産生が増強されたが、緑膿菌感染ではこれに連動した TNF- α 、MIP-2 産生の増強が起こらず、肺内生菌数においても差を認めなかった。この結果に一致して、J α 18 ノックアウトマウスに IFN- γ を補充しても、肺炎球菌感染で見られるような TNF- α 、MIP-2 産生の増強は緑

膿菌感染では観察されなかった。これらの結果から、NKT細胞は緑膿菌性肺炎に対する感染防御において限定的な役割しかもたないことが示され、その理由の一つとしてNKT細胞の下流で感染防御に寄与するであろうIFN- γ の役割が緑膿菌感染では限定的であるためではないかと考えられた。

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	* 課程博 論文博	第 号	氏名	金城 武士
論文審査委員	平成18年12月20日			
	主査教授	松崎 吾朗		審査 済
	副査教授	鈴木 敏彦		
副査教授	山根 誠久			
<p>(論文題目) NKT cells play a limited role in the neutrophilic inflammatory responses and host defense to pulmonary infection with <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> <p>(論文審査結果の要旨)</p> <p>1. 研究の背景と目的： CD1d拘束性T細胞が緑膿菌の肺感染に対する防御免疫に関与することが報告されている。しかし、CD1d拘束性NKT細胞の主要なサブセットであるT細胞抗原レセプターVα14-Jα18陽性T細胞の意義については解明されていない。本研究は、CD1d欠損マウスとJα18欠損マウスでの防御反応を検討することにより、Vα14-Jα18⁺NKT細胞の緑膿菌肺感染における役割を再検討した。</p> <p>2. 研究内容： Jα18欠損マウスに緑膿菌を肺感染させた場合、野生型マウスに比べて肺内の菌数増加は認められず、浸潤好中球数及びケモカインMIP-2・サイトカインTNF-αの発現量も野生型マウスと同等であった。また、本研究では、CD1d欠損マウスでも、これらの指標について野生型マウスとの有意な差は認められなかった。Vα14-Jα18⁺NKT細胞を活性化する抗原として知られるα-galactosylceramideで野生型マウスを処置した場合は、肺内の好中球数低下とインターフェロン(IFN-γ)の増加を誘導したが、菌数低下を誘導できなかった。さらに、緑膿菌感染したJα18欠損マウスにIFN-γを投与しても、菌数の低下とTNF-α・MIP-2産生は誘導できなかった。以上の結果から、Vα14-Jα18⁺NKT細胞は緑膿菌性肺炎に対する感染防御において、限定的な役割しかもたないことが示唆された。</p> <p>3. 研究の成果の意義と学術的水準：本研究から、好中球が感染防御エフェクターの主体となる緑膿菌感染に対する感染防御においては、NKT細胞は限定的な役割しかもたないことが明らかとなった。この知見は、今後、α-galactosylceramideを応用した感染防御機構の制御を考えていく上で重要である。また本研究は、現在注目されているNKT細胞が生体内で本来有している機能を解明するにあたって重要な情報であり、学術的な水準も非常に高いものである。</p> <p>以上の結果から、本論文は学位授与に十分値するものと判断した。</p>				

- 備考
- 1 用紙の企画はA4とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800~1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。