

医研287

(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

論 文 題 目

Role of interferon- $\gamma$  in V $\alpha$ 14+ natural killer T cell-mediated host defense against *Streptococcus pneumoniae* infection in murine lungs

(マウス肺炎球菌性肺炎における V $\alpha$ 14 陽性 NKT 細胞が関与する  
宿主防御での IFN- $\gamma$  の役割)

氏名 仲松 正司



【目的】 NKT 細胞はNK細胞のマーカーとT細胞抗原レセプターの両方を持ち、速やかに大量のIFN- $\gamma$ や、IL-4を分泌することで、腫瘍免疫や、自己免疫疾患、アレルギー疾患、そして近年では感染症に対する宿主免疫応答でもNKT細胞が重要な役割を果たしていることがわかってきた。我々はこれまで、細胞外増殖性で成人市中肺炎の原因菌で最も高頻度にみられる肺炎球菌感染の感染防御においてNKT細胞が重要な役割を果たしていることを報告してきたが、その詳細なメカニズムは不明であった。今回、そのメカニズムを明らかにする必要があると考え以下の検討を行った。

【方法】 遺伝的背景がC57BL/6である、野生型(WT)マウス、J $\alpha$ 18KOマウス(V $\alpha$ 14+NKT細胞欠損マウス)、GKOマウス(IFN- $\gamma$ 欠損マウス)を用いた。経気道的に肺炎球菌を感染させ、生存率、肺内生菌数、気管支肺胞洗浄液(BALF)中の好中球数および肺ホモジネート中のサイトカイン(TNF- $\alpha$ 、MIP-2)産生量を比

較した。




【結果と考察】 J $\alpha$ 18KO マウスに肺炎球菌を感染させると、WT マウスと比べて生存率が短縮し、肺内生菌数増加、BALF 中の好中球数および肺内サイトカイン産生量は減少したが、リコンビナント (r) IFN- $\gamma$  を経腹腔的に補充することで、WT マウスとほぼ変わらないまでに生存率が延長し、肺内生菌数減少、BALF 中の好中球数および肺内サイトカイン産生量が回復した。また、V $\alpha$ 14+NKT 細胞を補充する目的で、J $\alpha$ 18KO マウスに WT マウスの肝内単核白血球 (LMNC) を経静脈的に移植すると、肺内生菌数減少、好中球数やサイトカイン産生量の回復が認められた。しかし GKO マウス由来の LMNC を J $\alpha$ 18KO マウスに移植しても、肺内生菌数減少、好中球数やサイトカインの回復は認められなかった。一方、V $\alpha$ 14+NKT 細胞を特異的に活性化する  $\alpha$ -galactosylceramide ( $\alpha$ -GalCer) を WT マウスに経気管的に投与すると、肺内生菌数減少し、好中球数やサイトカイン産生量が増加する

が、経気管的に抗 IFN- $\gamma$  抗体を投与すると、その効果はほぼ消失した。最後に、肺炎球菌感染後の TNF- $\alpha$  産生細胞についてフローサイトメトリーを用いて検討したところ、CD11b 強陽性細胞のみが陽性に染色された。

以上の結果から、肺炎球菌感染防御において V $\alpha$ 14+NKT 細胞は IFN- $\gamma$  を介して重要な役割を担っていることが示唆された。

(別紙様式第7号)

## 論文審査結果の要旨

報告番号	* <u>課程博</u> 論文博	第 号	氏名	仲 松 正 司
論文審査委員	平成19年2月2日			
	主査教授	松 崎 吾 朗		
	副査教授	高 須 信 行		
副査教授	渡 部 久 実			
<p>(論文題目) Role of interferon-<math>\gamma</math> in V<math>\alpha</math>14; natural killer T cell-mediated host defense against <i>Streptococcus pneumoniae</i> infection in murine lungs</p> <p>(論文審査結果の要旨)</p> <p>1. 研究の背景と目的: V<math>\alpha</math>14-J<math>\alpha</math>18+ NKT 細胞とインターフェロン (IFN-<math>\gamma</math>)が、肺炎球菌感染に対する好中球依存性宿主防御に重要であることが報告されている。しかし、この防御の詳細なメカニズムは不明であった。本研究では、この点についての解明を試みた。</p> <p>2. 研究内容: NKT 細胞を欠損する J<math>\alpha</math>18 ノックアウト (KO) マウスに肺炎球菌を肺感染させた場合、野生型(WT)マウスに比べて生存率の低下と肺内の菌数増加が認められた。しかし、J<math>\alpha</math>18KO マウスに IFN-<math>\gamma</math>を投与することにより、防御能の改善が認められた。また、J<math>\alpha</math>18KO マウスでは、肺炎球菌感染後の肺への好中球浸潤、ケモカイン MIP-2 の発現、およびサイトカイン TNF-<math>\alpha</math>の発現の低下が認められたが、これらも IFN-<math>\gamma</math>の投与により改善した。J<math>\alpha</math>18KO で認められた防御能の低下は、WT マウスの NKT 細胞を移入することにより改善したが、IFN-<math>\gamma</math>欠損マウスの NKT 細胞の移入では効果が認められなかった。さらに、NKT 細胞の認識するリガンドである a-galactosyl ceramide (aGalCer) を投与することにより、IFN-<math>\gamma</math>依存性に肺炎球菌に対する感染防御が増強した。</p> <p>3. 研究の成果の意義と学術的水準: 本研究から、肺炎球菌の肺感染において、NKT 細胞が IFN-<math>\gamma</math>産生を介して好中球依存性の防御機構を増強することが判明した。本研究の結果は、現在注目されている NKT 細胞の感染防御における機能を解明するにあたって重要な情報であり、学術的な水準は非常に高い。また、今後の感染症治療に aGalCer を応用する可能性を示唆するものでもあり、医学的な見地からも重要である。</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。