

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Accumulation of gamma/delta T cells in the lungs and their roles in  
neutrophil-mediated host defense against pneumococcal infection

(肺炎球菌感染に対する肺におけるガンマ/デルタ T 細胞の  
集積と好中球を介した宿主防御におけるその役割)

氏名 仲宗根 力



## 論 文 要 旨

【目的】肺炎球菌は市中肺炎の起炎菌であり、高齢者や摘脾患者、呼吸器疾患や心疾患を基礎疾患に有する免疫不全患者において、しばしば重篤化する感染症を惹起することが知られている。また抗菌薬耐性肺炎球菌の増加により、その治療は臨床的にも大きな課題となっている。近年、感染初期より働く自然免疫が感染防御において重要であることが明らかになってくるとともに、感染症の新たな治療法、ワクチン療法を含めた予防法の確立のために自然免疫を調整することの意義が注目されつつある。本研究の目的は、肺炎球菌感染防御における自然免疫細胞である $\gamma\delta$ T細胞の役割を明らかにすることである。

【方法と結果】肺炎球菌（URF917）を $2\sim 4 \times 10^7$  CFU/mlを経気管支的にcontrol wild-type mice（WT）に感染させた時、肺における $\gamma\delta$ T細胞（CD3<sup>+</sup>, TCR- $\delta$ <sup>+</sup>）、

V $\gamma$ 4<sup>+</sup> $\gamma$  $\delta$  T 細胞 (CD3<sup>+</sup>, TCR-V $\gamma$ 4<sup>+</sup>) の割合をフローサイトメトリーにて測定した。肺における $\gamma$  $\delta$  T 細胞、V $\gamma$ 4<sup>+</sup> $\gamma$  $\delta$  T 細胞は感染後 3、6、12 時間より増加しており、細胞数も同様に増加していた。V $\gamma$ 4<sup>+</sup> $\gamma$  $\delta$  T 細胞の役割を明らかにするために WT と TCR-V $\gamma$ 4<sup>-/-</sup> mice に肺炎球菌を感染させ、生存期間と感染 3 日後の肺内生菌数を比較した。生存期間は TCR-V $\gamma$ 4<sup>-/-</sup> mice で有意に短縮し、肺内生菌数は感染 3 日後において TCR-V $\gamma$ 4<sup>-/-</sup> mice で約 10,000 ~ 100,000 倍多く、肺炎球菌の排除が明らかに遅延していた。次に、肺炎球菌の排除で重要な役割を果たす好中球の肺への集積について検討した。WT の肺胞洗浄液中の好中球数は感染 6 時間後より増加し、12 時間後でピークをむかえていた。対照的に TCR-V $\gamma$ 4<sup>-/-</sup> mice では WT に比べ、好中球数の集積は低下していた。さらに、好中球を感染局所に誘導する

chemokine である MIP-2 と好中球遊走時の接着に関与する TNF- $\alpha$  の産生について ELISA を用いて測定した。肺での MIP-2 の産生は TCR-V $\gamma$  4<sup>-/-</sup> mice で感染 1、3、6 時間後において低下しており、TNF- $\alpha$  の産生は感染後 3、6、12 時間後において低下していた。WT と TCR-V $\gamma$  4<sup>-/-</sup> mice の肺より分離した白血球と肺炎球菌を 6 時間共培養した *in vitro* の検討においても、TCR-V $\gamma$  4<sup>-/-</sup> mice の白血球では MIP-2 および TNF- $\alpha$  の産生が低下していた。

【結論】これらの結果より、肺炎球菌感染では、V $\gamma$  4<sup>+</sup>T 細胞は肺での TNF- $\alpha$ 、MIP-2 の産生を高め、好中球遊走を促し、感染防御において重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

平成 19 年 12 月 27 日

(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	仲宗根 力
論文審査委員	審査日	平成 19 年 12 月 27 日		
	主査教授	鈴木敏彦		
	副査教授	山根誠文		
	副査教授	松崎吾朗		
(論文題目) Accumulation of gamma/delta T cells in the lungs and their roles in neutrophil-mediated host defense against pneumococcal infection				
(論文審査結果の要旨) 上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準につき慎重かつ公正に検討し、以下のような研究結果を得た。				
1. 研究の背景と目的： 肺炎球菌は市中肺炎の起炎菌であり、基礎疾患を有する患者において、重篤化することが知られている。また、薬剤耐性菌の増加により、その治療が問題となっており、新しい治療法やワクチン療法を用いた予防法の開発が望まれている。近年、NKT 及び $\gamma\delta$ T 細胞といった自然免疫細胞が感染防御において重要な役割を担うことが明らかにされているが、 $\gamma\delta$ T 細胞の肺炎球菌感染防御における役割は十分にはわかっていない。本研究では、肺炎球菌感染に対する自然免疫細胞である $\gamma\delta$ T 細胞の役割についてマウス感染モデルを用いて検討した。				
2. 研究内容： 肺炎球菌を経気管支的に感染させると感染局所である肺で $\gamma\delta$ T 細胞、 $V\gamma 4^+$ $\gamma\delta$ T 細胞の増加が認められた。コントロールマウスと TCR- $V\gamma 4^+$ マウスに肺炎球菌を感染させ、生存期間と感染 3 日後の肺内生菌数を比較した検討では、TCR- $V\gamma 4^+$ マウスで生存期間が短縮し、肺内生菌数が約 10,000~100,000 倍多く、肺炎球菌の排除が遅延していた。肺炎球菌の排除で重要な役割を果たす好中球の肺への集積が、TCR- $V\gamma 4^+$ マウスで有意に低下し、好中球を感染局所に誘導する chemokine である MIP-2 と炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ の産生が好中球の集積に差がでるより早期の段階で TCR- $V\gamma 4^+$ マウスにおいて低下していた。コントロールマウスと TCR- $V\gamma 4^+$ mice マウスの肺より分離した白血球と肺炎球菌を 6 時間共培養した <i>in vitro</i> の検討においても、同様の結果が認められた。				

### 3. 研究の成果の意義と学術的水準：

本研究から、 $\gamma\delta$ T 細胞  $V\gamma 4^+\gamma\delta$ T 細胞は肺炎球菌感染によって 感染局所である肺で増加し、MIP-2 や TNF- $\alpha$  の産生を高め、好中球の遊走を促し、感染防御において重要な役割を果たしていることが示唆された。 $\gamma\delta$ T 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、非常に高い学術的水準を有するものである。

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。

- 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。