

医研第321号

(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

論文題目 IL-17A produced by  $\gamma\delta$  T cells plays a critical role in innate immunity against *Listeria monocytogenes* infection in the liver.

( $\gamma\delta$  T細胞により産生される IL-17 は肝臓内リステリア感染の自然免疫において重要な役割を担う)

氏名 渡辺 稔 印

(研究の目的)	I	L	-	1	7	A	は	、	好	中	球	を	遊						
走	す	る	炎	症	性	サ	イ	ト	カ	イ	ン	で	あ	り	、	C	D	4	陽
性	細	胞	が	産	生	す	る	こ	と	に	つ	い	て	は	よ	く	知	ら	れ
て	い	る	が	、	感	染	に	対	す	る	自	然	免	疫	で	の	I	L	-
1	7	A	の	役	割	は	不	明	で	あ	る	。	そ	こ	で	我	々	は	リ
ス	テ	リ	ア	感	染	マ	ウ	ス	モ	デ	ル	を	用	い	て	感	染	早	期
の	肝	臓	内	で	経	時	的	に	I	L	-	1	7	A	の	発	現	動	態
を	解	析	し	た	。														
(方法)																			
リ	ス	テ	リ	ア	を	腹	腔	内	感	染	さ	せ	た	B	6	マ	ウ	ス	に
お	い	て	感	染	早	期	の	肝	組	織	に	お	け	る	I	L	-	1	7
A	の	発	現	を	リ	ア	ル	タ	イ	ム	P	C	R	に	よ	り	解	析	し
た	。	I	L	-	1	7	A	産	生	細	胞	を	同	定	す	る	た	め	に
細	胞	内	サ	イ	ト	カ	イ	ン	F	A	C	S	お	よ	び	E	L	I	S
A	解	析	を	行	っ	た	。												
I	L	-	1	7	A	欠	損	マ	ウ	ス	を	用	い	て	肝	組	織	に	お
け	る	病	態	像	を	調	べ	る	た	め	に	H	E	染	色	お	よ	び	蛍
光	免	疫	染	色	を	行	っ	た	。										
(結果)	リ	ス	テ	リ	ア	感	染	早	期	の	肝	臓	内	に	お	い			
て	I	L	-	1	7	A	の	発	現	を	認	め	た	。	I	L	-	1	7



(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321号	氏名	浜田 聡
論文審査委員	審査日	平成20年7月30日		
	主査教授	藤田 次郎		
	副査教授	上 星 博		
	副査教授	田 中 勇 道		
(論文題目) IL-17A produced by $\gamma\delta$ T cells plays a critical role in innate immunity against <i>Listeria monocytogenes</i> infection in the liver.				
(論文審査結果の要旨)				
<p>1. 研究の背景と目的: IL-17A は CD4+T 細胞から同定された炎症性サイトカインであり、炎症性疾患、自己免疫疾患、感染症など多くの疾患における免疫応答への関与が報告されている。また、Th17 と呼ばれる CD4+T 細胞が主要な IL-17A 産生細胞であると考えられてきた。しかしながら細胞内寄生性病原体の感染に対する自然免疫における IL-17A の役割は不明であった。研究者らは細胞内寄生細菌 <i>Listeria monocytogenes</i> の肝臓内感染マウスモデルを用いて、感染早期における IL-17A の役割について検討した。</p> <p>2. 研究内容: <i>L. monocytogenes</i> を感染させた野生型 (WT) マウスの肝臓に IL-17A が感染早期より誘導された。その主要な産生細胞は、CD4+T 細胞 (Th17) ではなく、限られた V 領域遺伝子 (V<math>\gamma</math>4 および V<math>\gamma</math>6) を発現した T 細胞レセプター (TCR) <math>\gamma\delta</math> T 細胞であった。IL-17A 欠損マウスに <i>L. monocytogenes</i> を感染させると、WT マウスに比べて肝臓内菌数の増加、好中球増加を伴う肝臓への炎症性細胞浸潤の増加、ならびに肝障害の増悪が認められた。また病理組織学的解析により、IL-17A 欠損マウスでは WT マウスで形成される肉芽腫様細胞集簇の形成が阻害されていることも明らかとなった。IL-17A 欠損マウスの肝臓内菌数増加は、IL-17AKO マウスを野生型マウスの骨髄細胞で再構成することにより改善されたが、<math>\gamma\delta</math> 型 T 細胞のみ IL-17A 産生を欠損する骨髄細胞で再構成 (IL-17A 欠損マウスの骨髄細胞と <math>\gamma\delta</math> T 細胞欠損マウスの骨髄細胞を混合して再構成) した場合には、菌排除能は回復しなかった。</p> <p>3. 研究成果の意義と学術的水準: 本研究から、<i>L. monocytogenes</i> 感染早期の肝臓に誘導される IL-17A 産生 <math>\gamma\delta</math> T 細胞 (V<math>\gamma</math>4 および V<math>\gamma</math>6 陽性 <math>\gamma\delta</math> T 細胞) は感染防御に重要な役割を担うことが判明した。これは、細胞内寄生性細菌感染に対する自然免疫レベルでの防御に IL-17A が重要であることを世界に先駆けて報告したものである。また、本研究では感染早期に誘導される IL-17A 産生 <math>\gamma\delta</math> T 細胞のサブセットを同定するとともにそのサブセットを欠損したマウスを用いて詳細に役割を検討しており学術的な水準も高いものである。</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。