

医研第342号


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Suppressed induction of mycobacterial antigen-specific Th1-type CD4<sup>+</sup> T cells in the lung after pulmonary mycobacterial infection

(結核菌感染肺における抗原特異的 Th1 型免疫応答の抑制)

氏名 矢作 綾野 

【 目 的 】 結 核 は 結 核 菌 *M y c o b a c t e r i u m t u b e r c u l o s i s* ( M t b ) を 原 因 菌 と する 世 界 中 で 猛 威 を 振 る う 慢 性 感 染 症 で あり ます 。 肺 結 核 に 対 して は イン ター フ ェ ロ ン ( I F N ) -  $\gamma$  を 産 生 する T h 1 型 C D 4 + T 細 胞 が 感 染 防 御 に 重 要 で あり ます と 考 え ら れ て いる 。 し かし な が ら 、 M t b 感 染 肺 に お け る 抗 原 特 異 的 T h 1 細 胞 の 誘 導 な ら び に 制 御 機 構 つ い て の 詳 細 は 不 明 で あり ます 。 こ の 点 に つ い て 、 我 々 は 、 M t b 抗 原 特 異 的 T 細 胞 レ セ プ ター ( T C R ) ト ラ ン ス ジ ェ ニ ッ ク ( T g ) マ ウ ス を 用 いた 解 析 を 行 っ た 。

【 方 法 】 主 要 な M t b 抗 原 の ひ と つ で あり ます A g 8 5 B に 特 異 的 な C D 4 + T 細 胞 の T C R を 発 現 する P 2 5 T C R - T g マ ウ ス に 異 な っ た 菌 数 の M t b ま た は *M . b o v i s* B C G を 皮 下 接 種 ま た は 経 気 道 的 に 肺 に 接 種 し 、 経 時 的 に 所 属 リ ン パ 節 お よ び 肺 浸 潤 リ ン パ 球 ( 肺 接 種 の 場 合 ) を 調 整 し た 。 こ れ ら の 細 胞 を 抗 原 に て 試 験 管 内 刺 激 し 、 I F N -  $\gamma$  産 生




細胞を細胞内サイトカイン染色法にて検出した。さらに抗サイトカイン抗体を M t b 感染前に投与することにより、そのサイトカインの T h 1 免疫誘導に対する影響を検討した。

【結果と考察】 P 2 5 T C R - T g マウスの足臓に皮下接種後の所属リンパ節では、B C G 接種の場合、I F N -  $\gamma$  産生 C D 4 + T g + T 細胞数は接種後 3 日目にピークとなり、M t b の場合、少量の菌数では接種後 2 8 日目まで細胞数が増加しなかったが、多量の菌数では感染後 3 日目に細胞数の増加が認められた。一方、P 2 5 T C R - T g マウスに M t b 又は B C G を肺接種した後の肺浸潤細胞・肺所属リンパ節の I F N -  $\gamma$  産生 C D 4 + T g + T 細胞は、感染後 2 8 日目までその増加が認められず、この経過は接種した菌量の多寡に関係しなかった。以上の結果から、M t b に対する抗原特異的 T h 1 型免疫応答誘導が肺では約 4 週間も遅延している可能性が示唆された。この抑

\*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。(20×20)

制の原因となる因子として、肺に発現される抑制性サイトカインであるインターロイキン ( I L ) - 1 0 の関与を考え、P 2 5 T C R - T g マウスに抗 I L - 1 0 抗体を投与した後に M t b を肺感染させた。その結果、I F N -  $\gamma$  産生 C D 4 + T g + T 細胞の肺への誘導が感染後 2 1 日目に認められるようになった。以上の結果から、感染した病原体の量のおよび病原性に関係なく、肺ではマイコバクテリア抗原特異的 T h 1 型免疫応答の誘導が著しく遅延することが明らかとなり、これが肺結核病巣の形成に関与する可能性が考えられた。また、この肺での T h 1 型免疫応答誘導抑制には I L - 1 0 が関与することが示された。しかしながら、I L - 1 0 中和により T h 1 型抗結核免疫応答が早まったとはいえず、免疫応答誘導に 3 週間を必要としており、皮下接種にくらべて著しく遅い。従って、I L - 1 0 以外の抑制因子の存在が示唆された。

## 論文審査結果の要旨

報告番号	* 課程博 論文博	第352号	氏名	矢作綾野
論文審査委員	平成22年2月24日			
	主査教授	藤田次郎		
	副査教授	田中勇悦		
副査教授	鈴木敏高			
(論文題目)				
Suppressed induction of mycobacterial antigen-specific Th1-type CD4 <sup>+</sup> T cells in the lung after mycobacterial infection. (結核菌感染肺における抗原特異的 Th1 型免疫応答の抑制)				
(論文審査結果の要旨)				
<p>1. 研究の背景と目的：結核菌感染に対する防御免疫においてインターフェロン (IFN) -<math>\gamma</math> を産生する Th1 型 CD4<sup>+</sup>T 細胞が重要な役割を果たすことは知られているが、結核菌感染肺における Th1 細胞の誘導ならびに制御機構については不明な点が多い。本研究では、結核菌感染肺での Th1 細胞応答の特徴を明らかにするために、結核菌抗原 Ag85B 特異的 CD4<sup>+</sup>T 細胞由来 T 細胞抗原レセプター (TCR) トランスジェニック (Tg) マウスを用いて、結核菌抗原特異的 T 細胞の Th1 細胞への分化を検討している。</p> <p>2. 研究結果：TCR-Tg マウスの皮下に大量 (5X10<sup>6</sup> colony forming unit (CFU)) の結核菌あるいは弱毒ワクチン株である <i>Mycobacterium bovis</i> BCG を接種した場合、3 日目で所属リンパ節に IFN-<math>\gamma</math> を産生する TCR-Tg CD4<sup>+</sup> T 細胞が誘導された。しかし、大量の結核菌または BCG の肺接種後 3 日目では、肺および肺所属リンパ節には IFN-<math>\gamma</math> を産生する TCR-Tg CD4<sup>+</sup> T 細胞は検出できなかった。BCG の大量肺接種では、肺および肺所属リンパ節に IFN-<math>\gamma</math> を産生する TCR-Tg CD4<sup>+</sup> T 細胞が誘導されるまで 4 週間を要し、この反応経過は少量 (1X10<sup>3</sup> CFU) の結核菌を肺接種した場合も同様であった。一方、Th1 細胞誘導を抑制することが知られるインターロイキン (IL) -10 に対する中和抗体を投与することにより、少量結核菌肺感染後の IFN-<math>\gamma</math> 産生 TCR-Tg CD4<sup>+</sup> T 細胞の肺への誘導が感染 3 週目で認められるようになった。</p> <p>3. 研究の意義と学術的水準：以上の結果から、感染した結核菌の量や病原性の強弱に関係なく、結核菌が感染した肺では、結核菌抗原特異的 Th1 型免疫応答の誘導が遅延することが明らかとなり、またこの遅延の少なくとも一部は抑制性サイトカイン IL-10 が関与することが示された。これは、肺結核における防御免疫誘導と病態形成を理解するうえで重要な基盤的研究であるとともに、今後の肺結核予防ワクチンの開発を考える上でも重要な知見である。</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。