

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Essential role of interleukin-17A in the formation of a mycobacterial
infection-induced granuloma in the lung

(マイコバクテリア感染肺における肉芽腫形成へのインターロイキン 17A の関与に関する研究)

氏名 岡本祐子



インターロイキン (IL)-17A は主に活性化された T 細胞から産生され、好中球の浸潤を引き起こす炎症性サイトカインとして知られている。一方、我々は、マイコバクテリアを含む細胞内寄生性細菌に対する感染防御に IL-17A が重要性であることを報告してきた。その解析過程において、*Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin (BCG) を肺感染させた IL-17A 遺伝子欠損 (KO) マウスでは野生型マウスに比べて肉芽腫形成が低下したことから、IL-17A 依存性肉芽腫形成の存在が明らかになった。マイコバクテリア感染において最も特徴的な病理所見である肉芽腫形成は、菌の他臓器への播種を制御し、肉芽腫内で殺菌に働くこと知られるが、その形成メカニズムは不明瞭である。そこで、本研究ではマイコバクテリア感染肺における IL-17A 依存性肉芽腫形成メカニズムの解明を試みた。




野生型および IL-17A KO マウスの BCG 感染肺を用いて組織病理学的解析を行ったところ

ろ、野生型マウスでは、成熟した肉芽腫内に IL-17A 産生細胞の存在が多数認められた。また、BCG 感染肺の主な IL-17A 産生細胞は T 細胞レセプター (TCR) $\gamma\delta$ 型 T 細胞であり、その異物認識を決定すると考えられる TCR Variable (V) 領域遺伝子レパートアは $V\gamma 4+$ あるいは $V\gamma 6+$ であった。この IL-17A 産生 TCR $\gamma\delta$ 型 T 細胞を IL-17A KO マウスに養子移入することで、BCG 感染肺の成熟肉芽腫は野生型マウスと同様に誘導され、このことから、IL-17A 産生 TCR $\gamma\delta$ 型 T 細胞の BCG 感染肺での肉芽腫形成における重要性が確認された。次いで、肉芽腫形成に重要である細胞間接着分子の発現への IL-17A の関与を調べた。その結果、BCG 感染肺では、肉芽腫形成に必須な白血球間細胞接着分子である ICAM-1 および LFA-1 の遺伝子発現が IL-17A KO マウスでは野生型マウスに比べて著しく低下していた。さらに、感染マクロファージの ICAM-1 および LFA-1 の発現は TCR $\gamma\delta$ 型 T 細胞との

共培養で IL-17A 依存性に増強されたが、リコンビナント IL-17A のみを添加してもその発現増強は認められなかった。このことから、ICAM-1 および LFA-1 の発現増強には IL-17A に加えて、TCR $\gamma\delta$ 型 T 細胞から産生される IL-17A 以外の因子の関与が考えられた。以上の結果から、マイコバクテリア感染において、IL-17A 産生 TCR $\gamma\delta$ 型 T 細胞は細胞接着増強を介して肉芽腫形成を誘導することにより感染防御に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	* 課程博 論文博	第356号	氏名	岡本 祐子
		平成22年3月24日		
論文審査委員	主査教授	田中勇悦	田中勇悦	
	副査教授	鈴木敏彦	鈴木敏彦	
	副査教授	吉見直巳	吉見直巳	
(論文題目)				
Essential role of interleukin-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. (マイコバクテリア感染肺における肉芽腫形成におけるインターロイキン17Aの重要な役割)				
(論文審査結果の要旨)				
<p>1. 研究の背景と目的：インターロイキン(IL)-17Aは主に活性化されたT細胞から産生され、好中球の浸潤を引き起こす炎症性サイトカインとして知られている。岡本が所属する研究室はマイコバクテリアを含む細胞内寄生性細菌に対する感染防御にIL-17Aが重要であることを報告してきた。その解析過程において、<i>Mycobacterium bovis</i> Bacillus Calmette-Guérin(BCG)を肺感染させたIL-17A遺伝子欠損(KO)マウスでは野生型マウスに比べて、成熟肉芽腫形成が低下したことから、IL-17A依存性の肉芽腫形成を明らかにした。本研究はこのマイコバクテリア感染肺におけるIL-17A依存性肉芽腫形成のメカニズムの解明を試みたものである。</p> <p>2. 研究結果：野生型B6マウスのBCG感染肺を用いて組織病理学的解析を行ったところ、成熟した肉芽腫内にIL-17A産生細胞の存在が多数認められた。主なIL-17A産生細胞はT細胞レセプターVγ1またはVγ4領域遺伝子を発現するγδ型のT細胞であった。一方、BCG感染したIL-17A-KOマウスの肺では、未熟肉芽腫から成熟肉芽腫への移行が阻害され、この表現型は野生型マウスのγδ型T細胞の養子移入により回復した。さらに、結核菌感染肺においてもIL-17A-KOマウスでは成熟肉芽腫形成低下とともに肺内菌数の増加が認められた。IL-17A依存性の成熟肉芽腫形成の機序を検討したところ、肉芽腫形成に重要である細胞間接着分子として知られるICAM-1およびLFA-1の発現がIL-17Aにより増強されることが判明した。以上の結果から、マイコバクテリア感染において、IL-17A産生γδ型T細胞は細胞間接着の増強を介して成熟肉芽腫形成を誘導し、感染防御に重要な役割を担っていることが示唆された。</p> <p>3. 研究の意義と学術的水準：以上の結果から、γδ型T細胞の産生するIL-17AがBCGや結核菌感染肺における成熟肉芽腫の形成と菌排除に重要な役割を果たすことが明らかとなった。これは、肺結核に対する防御免疫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。				