

# 論文内容要旨

## 論文題目

A disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 17 (ADAM17) regulates IL-12p40 secretion and type 1 helper T cell differentiation.

(A disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 17 はインターロイキン 12p40 の分泌とタイプ1ヘルパーT細胞分化を制御する)

責任講座： 免疫学 講座  
氏 名： Md Yeashin Gazi

## 【内容要旨】 (1,200 字以内)

【背景】 インターロイキン 12 (IL-12) は病原微生物感染時にマクロファージや樹状細胞 (DC) などの抗原提示細胞から産生されるサイトカインである。IL-12 は NK 細胞を活性化させるとともに、ナイーブ T 細胞をタイプ1ヘルパーT細胞へ分化させることから、自然免疫と獲得免疫の橋渡しを行っている。IL-12 の産生と分泌は異なる機構により制御されており、分泌の機構については不明である。

【方法・結果】 ADAM17 は膜型の蛋白分解酵素であるが、この機能の特異的薬剤により阻害すると、DC からの IL-12 分泌が抑制されることを見出した。この時、細胞内での IL-12 産生については変化していなかった。IL-12 は、IL-12p35 と IL-12p40 の2つのサブユニットからなるヘテロ2量体 (IL-12p70) であるが、ADAM17 の阻害は IL-12p40 の分泌を抑制することを確認した。IL-12p40 は IL-12 だけではなく、IL-23p19 とともに IL-23 のサブユニットとしても使われている。そこで IL-23 の分泌も調べた結果、ADAM17 の阻害は IL-23 分泌も抑制することが分かった。また、IL-12p40 を恒常的に発現するマウスマクロファージ細胞株 RAW12b-3 細胞の ADAM17 を CRISPR/Cas9 法によりノックアウトすると、IL-12p40 の分泌は完全に抑制された。これらの結果は、ADAM17 が IL-12p40 を細胞膜上で切断し、分泌させることを示唆している。次に ADAM17 の阻害が Th1 細胞分化にどのような影響を与えるのかを卵白アルブミン (OVA) 抗原特異的ナイーブ CD4 陽性 T 細胞 (OT-II 細胞) を用いて検討した。ADAM17 阻害薬存在下に OVA ペプチドを投与した DC を用意し、薬剤を除去した後に OT-II 細胞と共培養を行った。その結果、ADAM17 を阻害した DC は OT-II 細胞の Th1 分化を促進し、IFN- $\gamma$  産生を亢進させることがわかった。ADAM17 阻害により IL-12 分泌が低下するものの、DC 表面に発現する膜型 IL-12 がより強く Th1 分化を誘導する可能性が示された。

【考察・展望】 以上の結果は、ADAM17 が IL-12p40 の細胞表面からの分泌を制御することにより、Th1 分化をコントロールしている可能性を示唆している。Th1 細胞は感染防御免疫やがん免疫など非常に大切な役割を担っている。したがって、ADAM17 による IL-12p40 の制御機構を明らかにすることにより、Th1 誘導について新たな調節機構の解明が期待される。

平成 31年 1月 9日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：Md Yeashin Gazi

論文題目：A disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 17 (ADAM17) regulates IL-12p40 secretion and type 1 helper T cell differentiation.

(A disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 17 はインターロイキン 12p40 の分泌とタイプ 1 ヘルパー T 細胞分化を制御する。)

審査委員：主審査委員 鈴木 民夫

副審査委員 本郷 誠治

副審査委員 三井 哲夫



審査終了日：平成 31年 1月 7日

### 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

インターロイキン 12 (IL-12) は、NK 細胞を活性化させるとともに、ナイーブ T 細胞をタイプ 1 ヘルパー T 細胞へ分化させるサイトカインである。これまでの報告では、マクロファージや樹状細胞 (DC) における IL-12 の産生と分泌は異なる機構により制御されているが、分泌機構については未だ不明である。そこで、申請者は TACE (TNF $\alpha$  converting enzyme) の 1 つであり、Ectodomain shedding の担い手である ADAM17 に着目して、ADAM17 阻害薬を用いて IL-12 分泌の変化を解析した。その結果、

- ① ADAM17 の機能の特異的薬剤により阻害すると、DC からの IL-12 分泌が抑制された。
- ② この時に IL-12 の細胞内での産生に変化はなかった。
- ③ IL-12 は、IL-12p35 と IL-12p40 の 2 つのサブユニットからなるヘテロ 2 量体 (IL-12p70) であるが、ADAM17 の阻害は IL-12p40 の分泌を抑制した。
- ④ IL-12p40 は IL-12 だけではなく、IL-23p19 とともに IL-23 のサブユニットとしても使われていることから、IL-23 の分泌も調べた結果、ADAM17 の阻害は IL-23 分泌も抑制した。
- ⑤ ADAM17 阻害薬存在下に OVA ペプチドに感作した樹状細胞 (DC) は OVA 抗原特異的ナイーブ CD4 陽性 T 細胞の Th1 分化を促進し、IFN- $\gamma$  産生を亢進させた。ADAM17 阻害により IL-12 分泌が低下するものの、DC 表面に膜型 IL-12 がより強く発現したことから、この膜型 IL-12 が Th1 分化を誘導する可能性が示唆された。

これらの結果は、ADAM17 が IL-12p40 の細胞表面からの分泌および細胞膜での発現量を制御することにより、Th1 分化をコントロールしている可能性を示唆している。

以上のように本研究では、ADAM17 が IL-12p40 の分泌と細胞膜での発現を制御していることを明らかにし、Th1 誘導について新たな知見を得ており、博士 (医学) の学位に値すると判断した。