

論文内容要旨

論文題目

Human CD4⁺ central and effector memory T cells produce IL-21: Effect on cytokine-driven proliferation of CD4⁺ T cell subsets.

責任分野： 小児医科学 分野

氏 名： 小野田 正志

【内容要旨】 (1,200 字以内)

【背景と目的】 インターロイキン(IL)-21 は、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 と共に、共通受容体 γ 鎖(γ c)を共有するサイトカインである。IL-21 は活性化した CD4⁺T 細胞から産生されると報告されたが、mRNA の発現解析では、ヒトとマウスで産生細胞に相違点が指摘される等不明な点が多い。また、抗原刺激非存在下での生体内末梢血リンパ球数の維持には、IL-7 や IL-15 の関与が示唆されているが、末梢 CD4⁺T 細胞ホメオスタシスの制御機構は未解明である。本研究では、ヒト IL-21 の発現機構を蛋白レベルで詳細に解析し、さらに IL-21 が CD4⁺T 細胞のホメオスタシスの制御に関与するかどうかを検討した。

【方法】 1) 健常ドナーから採取したヒト末梢血単核球を、PMA と Ionomycin で刺激した。各細胞集団からの IL-21 の産生を、新規樹立した抗ヒト IL-21 単クローン抗体(4BG1)を用いて、細胞内サイトカイン染色法で FACS 解析した。2) ヒト末梢血単核球中 CD4⁺T 細胞の各サブセットを FACS Aria で分取し、CFSE でラベルした。細胞は、*in vitro* で抗原刺激非存在下、IL-7、IL-15 および IL-21 で培養し、IL-21 による CD4⁺T 細胞ホメオスタシスの制御機構を解析した。

【結果と考察】 ヒト IL-21 は、主に活性化 CD4⁺セントラルメモリーT 細胞(T_{CM})とエフェクターメモリーT 細胞(T_{EM})に発現し、さらに IFN γ 産生 T_H1 細胞と IL-17 産生 T_H17 細胞に共発現し、IL-4 産生 T_H2 細胞には発現しないことが判明した。この結果は、ヒト IL-21 が T_H1 細胞や T_H17 細胞の機能発現に関与することを示唆した。次に、IL-21 による CD4⁺T 細胞ホメオスタシスの制御機構を検討した。既報の如く、IL-7、IL-15 は CD4⁺T_{CM}、T_{EM} の homeostatic proliferation を誘導したが、IL-21 単独ではこれを誘導しなかった。しかし興味深いことに、IL-21 は IL-7 や IL-15 が誘導する CD4⁺T_{CM}、T_{EM} の homeostatic proliferation を強く促進し、さらに IL-7、IL-15 に対して反応性の乏しい CD4⁺ ナイーブ T 細胞の増殖も促進した。この増殖促進機能に関わる情報伝達経路を各種情報伝達分子の特異的阻害薬を用いて解析すると、IL-7、IL-15、IL-21 が共通して活性化する MAP キナーゼ系、PI3 キナーゼ系の経路はナイーブ、T_{CM}、T_{EM} 細胞それぞれの増殖を促進し、IL-21 が特異的に活性化する STAT3 はメモリーT 細胞より、ナイーブ T 細胞の増殖に優位に作用していた。このようにヒト IL-21 は STAT3 を介して CD4⁺T 細胞、特にナイーブ CD4⁺T 細胞のホメオスタシスを制御している可能性を示した。

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：小野田 正志

論文題目： Human CD4⁺ central and effector memory T cells produce IL-21: Effect on cytokine-driven proliferation of CD4⁺ T cell subsets.
(ヒトインターロイキン21 (IL-21) はCD4+セントラルメモリー細胞とエフェクターメモリー細胞が産生する。：IL-21によるCD4+T細胞ホメオスタシスの解析)

審査委員：主審査委員

本郷 誠治



副審査委員

山川 光徳



副審査委員

鈴木 民夫



審査終了日：平成 20 年 1 月 7 日

【 論文審査結果要旨 】

インターロイキン(IL)-21は、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15と共に、共通受容体 γ 鎖(γ c)を共有するサイトカインである。IL-21は活性化したCD4⁺T細胞から産生されるとの報告があるが、mRNAの発現解析では、ヒトとマウスで産生細胞に相違点が指摘される等不明な点が多い。また、抗原刺激非存在下での生体内末梢血リンパ球数の維持には、IL-7やIL-15の関与が示唆されているが、末梢CD4⁺T細胞ホメオスタシスの制御機構は未解明である。そこで本研究では、ヒトIL-21の産生細胞を同定し、さらにIL-21がCD4⁺T細胞のホメオスタシスの制御に関与するか否かを検討した。

健康ドナーから採取したヒト末梢血単核球をPMAとIonomycinで刺激したのち、各細胞集団からのIL-21の産生を、新規に作製した抗ヒトIL-21単クローン抗体を用いて、細胞内サイトカイン染色法でFACS解析した。またヒト末梢血単核球中CD4⁺T細胞の各サブセットをFACS Ariaで分取し、CFSEでラベルした後*in vitro*で抗原刺激なしにIL-7、IL-15およびIL-21存在下で培養し、IL-21によるCD4⁺T細胞ホメオスタシスの制御機構を解析した。

ヒトIL-21は、主に活性化CD4⁺セントラルメモリーT細胞(T_{CM})とエフェクターメモリーT細胞(T_{EM})に発現すること、さらにIFN γ 産生T_H1細胞とIL-17産生T_H17細胞に共発現し、IL-4産生T_H2細胞には発現しないことが明らかになった。次に、IL-21によるCD4⁺T細胞ホメオスタシスの制御機構を検討した。IL-7、IL-15はCD4⁺T_{CM}、T_{EM}のhomeostatic proliferationを誘導したが、IL-21単独ではこれを誘導しなかった。しかし興味深いことに、IL-21はIL-7やIL-15が誘導するCD4⁺T_{CM}、T_{EM}のhomeostatic proliferationを強く促進し、さらにIL-7、IL-15に対して反応性の乏しいCD4⁺ナイーブT細胞の増殖も促進した。この増殖促進機能に関わる情報伝達経路を各情報伝達分子の特異的阻害薬を用いて解析すると、IL-7、IL-15、IL-21が共通して活性化するMAPキナーゼ系、PI3キナーゼ系の経路はナイーブ、T_{CM}、T_{EM}細胞それぞれの増殖を促進し、IL-21が特異的に活性化するSTAT3はメモリーT細胞より、ナイーブT細胞の増殖に優位に作用していた。従ってヒトIL-21は、STAT3を介してCD4⁺T細胞、特にナイーブCD4⁺T細胞のホメオスタシスを制御している可能性が示唆された。

上記の研究結果より本審査委員会では、本研究者が博士(医学)を受けるに値すると判断した。

(1, 200字以内)