

[1]

氏 名(本籍) 佐藤 まりも (東京都)
 学 位 博士 (学術)
 学 位 記 号 番 号 博甲第15号
 学位授与年月日 平成12年 3 月 8 日
 学位授与の要件 学位規則第 5 条第 1 項該当
 論 文 題 目 「Immunological research for the regulation of
 Th1/Th2 balance」

論文審査委員 (主査) 教授 木村 修一
 教授 小比木 成夫
 教授 谷村 顕雄
 北海道大学 教授 西村 孝司

近年、免疫調節に重要なヘルパーT細胞 (Th) には 2 種類の細胞 (Th1、Th2細胞) が存在して、それらの細胞が産生するサイトカインのバランス (Th1/Th2バランス) によって細胞性免疫と体液性免疫が制御されていることが明らかにされてきている。Th1細胞は、Interleukin-2 (IL-2) やInterferon-gamma (IFN- γ) を産生し、細胞性免疫の誘導に重要である。一方、Th2細胞は、IL-4、IL-5、IL-6などを産生し体液性免疫の調節を司っている。Th1、Th2細胞は抗原提示細胞 (APC) を中心とする他の様々な免疫調節細胞との相互作用を介して免疫バランスの中樞を担っていると考えられる。しかしながらTh1/Th2バランスが破綻して、一旦その不均衡が生じると数々の免疫疾患が発症することが知られている。例えばTh1型免疫の過剰活性化によって、肝傷害、GVHDが発症し、逆にTh2型免疫の過剰活性化によってアレルギー等が発症することが報告されている。従って生体内におけるTh1/Th2バランスの制御機構の解明は、今後、免疫病発症原因を考える上では必須な課題であると言える。

そこで、本博士論文では、(i) APCの 1 つである樹状細胞 (DC) との相互作用によりTh1/Th2バランスや細胞傷害性T細胞 (CTL) 誘導は、どのような影響を受けるのか (第 1, 2 章)、(ii) 食餌性抗原の摂取によってTh1/Th2バランスはどのような影響を受けるのか (第 3 章)、(iii) Th1/Th2バランスは、どのような遺伝的支配を受けるのか (第 4 章) に焦点を絞り、Th1/Th2バランス制御機構の解明に関する研究を行った。

第 1 章

最近、マクロファージと同様APCの一種であるDCが、IL-12やIFN- γ およびIL-10の産生を介して、Th1、Th2細胞の分化、成熟に重要であることがわかってきた。そこで本章では、骨髓細胞 (BM) 由来DCをニュートラル (GMCSF+IL-3)、Th1 (GMCSF+IL-3+IL-12+IFN- γ) およびTh2 (GMCSF+IL-3+IL-4) の各サイトカイン条件下で培養し、

それらDCサブセット (BMDC0、BMDC1、BMDC2) のTh1、Th2誘導における機能的差異を検討した。その結果、BMDC1はTh1細胞の分化を、またBMDC2はTh2細胞の分化を促進誘導し、異なった条件で誘導されたDCサブセットに明確な機能的差異があることが証明された。

(Sato, M., Iwakabe, K., Kimura, S. and Nishimura, T., Functional skewing of bone marrow-derived dendritic cells by Th1- or Th2-inducing cytokines, *Immunol. Lett.*, 67:63-68, 1999.)

第2章

前章に続き骨髓由来BMDCサブセットのCTL誘導における機能的差異について同種脾細胞を用いたリンパ球・DC混合培養系を用いて検討した。その結果、Th1型サイトカイン存在下に誘導されたBMDC1が、同種マウス細胞に対するCTL誘導において最も強力な刺激細胞であることが判明し、癌免疫療法に有効なAPCであることが示唆された。

(Sato, M., Iwakabe, K., Nakui, M., Sekimoto, M., Ohta, A., Koda, T., Kimura, S. and Nishimura, T., Functional heterogeneity among bone marrow-derived dendritic cells conditioned by Th1- and Th2-biasing cytokines for the generation of allogeneic cytotoxic T lymphocytes, *Int. Immunol.*, in press. 2000.)

第3章

生体内がTh2型免疫に偏向することによってアレルギーが発症することが知られている。そこでそのメカニズムの解明を目的とし、食餌性抗原 (ovalbumin : OVA) の摂取によるTh1/Th2バランスへの影響について、OVA特異的TCRトランスジェニックマウスを用いて検討した。食餌性抗原の摂取によりTh1細胞がクローン消失および能動的抑制を受けた結果、IL-4産生の増強およびIFN- γ 産生の抑制が起こり、Th2型免疫に偏向し、アレルギーを起こしやすい生体内環境が形成されることが示唆された。

(Sato, M., Iwakabe, K., Kimura, S. and Nishimura, T., The influence of dietary protein antigen on Th1/Th2 balance and cellular immunity, *Immunol. Lett.*, 70 : 29-35, 1999.)

第4章

マウス肝傷害や糖尿病などの免疫病発症には系統差があり、その要因の一つとしてTh1/Th2バランスの遺伝的支配が提唱されている。そこでin vitro高密度細胞培養システムを独自に確立し、Th1型マウス (C57BL/6 : H-2^b) とTh2型マウス (BALB/c : H-2^d) におけるサイトカイン産生能における遺伝的支配を検討し、Th2型マウスでは必ずしもIFN- γ 産生能が低下しておらず、むしろ亢進していることを証明した。本現象と免疫病発症との関連性についても論述した。

(Sato, M., Iwakabe, K., Ohta, A., Sekimoto, M., Kimura, S. and Nishimura, T., Establishment of self priming cell culture system for monitoring genetically-controlled

spontaneous cytokine-producing ability in mice, *Immunol. Lett.*, in press. 2000.)