論文審査の結果の要旨

氏名　木庭 乾

本論文は，IL-4 による NK 細胞の活性化機構について報告したものである．論文提出者は，Th2 応答の開始因子として知られる IL-4 が免疫系に及ぼす作用を明らかにする目的で， IL-4 の過剰発現マウスを作成し，解析した結果，IL-4 の過剰発現によって特徴的な細胞集団が劇的に増加することを見出した．フローサイトメトリー解析によって，その細胞集団が定常状態にはほとんど存在しない NK 細胞であることが明らかになったことから，論文提出者はこの細胞を IL-4-induced NK 細胞 (IL4-NK 細胞)と命名し，その性状や機能，誘導機序について詳細な解析を行った．IL4-NK 細胞は定常状態に存在する NK 細胞（cNK 細胞）とは様々な表面マーカーの発現が異なっていた．論文提出者は cNK 細胞を IL-4 過剰発現マウスに移植する実験を行い, cNK 細胞が IL-4 の過剰発現によって IL4-NK 細胞へと変化していることを明らかにした. また, IL4-NK 細胞が盛んに増殖していることを示し，その増殖には IL-4 応答性のマクロファージが産生する IL-15 が重要であることを，マクロファージ除去実験や *in vitro* での共培養実験によって突き止めた．さらに，cNK 細胞と IL4-NK 細胞とをセルソーターを用いて単離し，細胞形態やサイトカイン産生能，細胞傷害活性を比較することで，IL4-NK 細胞の機能を解析した．その結果，IL4-NK 細胞が細胞質の肥大や顆粒の蓄積の認められる活性化したリンパ球の形態を示すとともに，IFN-γ，IL-10，GM-CSF の産生能が高く，また強い細胞傷害活性を有することが示された．また，論文提出者は，単離した cNK 細胞を IL-15 および IL-4 を加えた条件で培養することで IL4-NK 細胞によく似たマーカー発現パターンへの変化，および細胞機能の亢進を誘導出来ることを明らかにした．さらに IL-15 は多くのマーカー変化や基礎的な活性化を誘導するものの，IL-4 による NK 細胞への直接の刺激が IL-18Rα の発現低下やさらなる細胞機能の亢進に必須であることを示した．続いて，論文申請者は IL4-NK 細胞が生理的な状況下でも誘導されるのかを確かめるため，強い Th2 応答を示す寄生虫感染モデルマウスの解析を行った．そして, 感染 10 日目の腸間膜リンパ節に IL4-NK 細胞と同様のマーカー発現を示す NK 細胞が出現することを見出した．さらに, IL-4Rα 欠損マウスではこの細胞集団が誘導されないことを示し，IL-4 依存的に 生理的な状況下でも IL4-NK 細胞が誘導される可能性を示唆した．最後に，論文提出者は寄生虫感染時に IL4-NK 細胞が果たす生理的役割を明らかにするために， NK 細胞を除去したマウスに感染させた場合に，通常の感染とどういった違いが生じるか解析を行った．そして，腸間膜リンパ節同様，肺においても IL4-NK 細胞が感染に伴い誘導されることを示し，NK 細胞を除去した場合に Th2 応答誘導性の細胞を誘引するケモカインの肺での発現が有意に減少することを突き止めた．これによって，IL4-NK 細胞が過剰な Th2 応答を抑制する役割を担う細胞であることが示唆された．

なお，本論文は，主論文の共著者である，宮島 篤，榎本 豊，石渡 賢治，尾見 歩惟，寺澤 夏実との共同研究であるが，宮島 篤，榎本 豊の指導のもと，ほぼ全ての実験を論文提出者が行い，分析および検証を行ったものである．石渡 賢治からは，寄生虫感染実験における助言および感染幼虫の供与が為された．尾見 歩惟からは，一部の ELISA 実験の条件検討や cNK 細胞分離の助力が為された．寺澤 夏実からは，qPCR 実験において助力が為された．以上をふまえても，論文提出者の寄与は十分であると判断する．

したがって，博士（医科学）の学位を授与できると認める．

以上 1586 字