

審査の結果の要旨

氏名 保谷茉莉

本研究はマウスの妊娠において、iNKT 細胞を活性化する 2 種類の糖脂質を用いて、それらもたらす妊娠のアウトカムの違いを明らかにし、妊娠維持に重要な役割を果たすサイトカインについて検討したものであり、さらにそのサイトカインが流産モデルマウスの流産を抑制することを明らかにした。この研究は下記の結果を得ている。

1. α -ガラクトシルセラミド（以下、AGC）と OCH はそれぞれ、iNKT 細胞を特異的に刺激する糖脂質であるが、それらが誘導するサイトカインの種類に違いがあることが知られている。既報の通り、AGC を妊娠マウスに投与すると高率に流産することが確認された。OCH も AGC の構造変異体でありながら、OCH を妊娠マウスに投与しても流産しないことが確認された。この結果の違いは、OCH は iNKT 細胞を Th2 優位に誘導する糖脂質であり、OCH が誘導するサイトカインバランスと AGC が誘導するサイトカインバランスが異なるためであると推察された。
2. 妊娠マウスに AGC および OCH を投与し、投与後 1.5 時間と 18 時間の血清中サイトカイン濃度を測定したところ、1.5 時間後では IL-2、IL-4、IL-10 については OCH 投与群において、AGC 投与群よりも高値を示した。IFN- γ については AGC 投与後 18 時間の血清中で濃度上昇を認め、この変化は OCH 投与群では認めなかった。この結果は、AGC は Th1、Th2 両者のサイトカインを誘導するのに対し、OCH は Th2 優位なサイトカインを誘導するためである。
3. 培養脾細胞における AGC、OCH 刺激後の Th1 系 Th2 系サイトカイン産生の検討も行ったところ、IFN- γ の発現は AGC 刺激、OCH 刺激の間に差を認めなかったが、IL-12 の発現は OCH 刺激よりも AGC 刺激において有意に発現が多かった。IL-4 と IL-10 の発現については OCH 刺激の方が AGC 刺激よりも有意に高値であった。サイトカイン濃度は、IL-4 と IL-10 は、AGC 刺激よりも OCH 刺激によってサイトカイン分泌の上昇を認めた。これらの結果は、Th2 優位なサイトカインを誘導するという既知の結果とは異なる結果であるが、OCH による iNKT 細胞の活性化が発端となった、2 次的な免疫反応と考えられた。
4. 続いて妊娠マウスに対して AGC 刺激後に IL-4 投与を行ったところ、流産の発生は抑制された。

以上、本論文は、抗原刺激の種類により iNKT 細胞の反応とその後の妊娠への影響には違いがあり、AGC 刺激は Th1 優位のサイトカイン環境を誘導し妊娠継続が阻害されるのに対して、OCH 刺激では Th2 優位なサイトカイン環境が誘導されて妊娠が維持されることが示された。さらに IL-4 の投与が AGC 誘発性流産を抑制したことから、iNKT 細胞刺激後のサイトカイン環境にお

いて IL-4 が妊娠維持における鍵を握っていることが推察された。特に、OCH 刺激による iNKT 細胞の活性化刺激は、AGC 刺激と比較して、相対的に妊娠維持にとって安全なサイトカイン環境を誘導することが初めて明らかとなった。さらに、IL-4 の投与が AGC 誘発性流産を防止したことは、iNKT 細胞活性化に伴うサイトカイン環境の方向づけにおいて IL-4 が重要な働きを担うという新たな知見である。これらの本研究に得られた一連の結果から、iNKT 細胞は Th1 系 Th2 系の双方のサイトカイン産生能を有しており、その活性化状態によって Th1/Th2 バランス制御を調整する司令塔の役割を担っており、妊娠の維持と阻害のいずれの現象においても深く関与することが示唆された。よって、妊娠維持における新たな免疫機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。