

学 位 論 文 要 旨

研究題目

IL-12 regulates the expansion, phenotype, and function of murine NK cells activated by IL-15 and IL-18

(IL-15、IL-18 によって活性化されたマウス NK 細胞における IL-12 の役割)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 高次神経制御系

耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 (指導教授 都築建三)

氏 名 岡 直 人

近年の研究では、IL-12/15/18 による刺激で natural killer 細胞 (以下、NK 細胞) が long-lived もしくは memory-type の NK 細胞に変化するという報告が諸家より示されている。

今回我々は、マウス脾臓より採取した NK 細胞を用いて更に詳細な検討を行った。マウスの脾臓より採取した NK 細胞は IL-15 および IL-18 の受容体をともに発現しており、IL-15/18 の刺激に対してすばやく反応し、増殖を開始した。これらの NK 細胞は活性化に関わるマーカーを発現し、強い細胞傷害活性を備えていた。サイトカインを分泌しなかったが、NK 細胞は IL-15/18 の刺激で IL-12 の受容体である IL-12R β 1 の発現を増強させ、IL-12 の刺激によって STAT4 が強く活性化され、同時に IFN- γ を多量に分泌した。同時に、IL-15/18 によって起こった活発な増殖は IL-12 によって抑えられ、細胞傷害活性も低下した。増殖が低下した原因として、細胞周期からの離脱を意味する細胞内の p21、p27 の増加がみられ、CFSE assay にて細胞分裂回数の低下も確認された。更に、免疫抑制性のサイトカインである IL-10 の分泌もみられた。

各 NK 細胞の表面抗原も機能に伴い変化が見られた。IL-15/18 による刺激で得られた NK 細胞は活性化に関わる表面抗原を強く発現していた。この NK 細胞に IL-12 を添加したところ、活性化に関わる表面抗原の発現は弱まり、代わりに TIM-3, LAG-3, NKG2A といった免疫抑制性の表面抗原を強く発現した。更に、IL-2 および IL-18 の受容体の一部である CD25 および IL-18R α も強く発現していた。

特筆すべきことは、effector type であると考えられる IL-15/18 による刺激で得られた NK 細胞で、免疫チェックポイント分子である PD-1 が強く発現していたことであり、その他の免疫抑制性の表面抗原とは逆の傾向を示していたことである。

更に我々は、CD25, IL-18R α を強く発現している NK 細胞に対して IL-2/18 にて再度刺激を行ったところ、再度増殖を認め、細胞傷害活性の上昇やサイトカインの再分泌も確認された。3 種類のサイトカインで刺激された NK 細胞は memory-type NK である可能性が示された。