

## 学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

IL-18 primes murine NK cells for proliferation by promoting protein synthesis, survival, and autophagy

(IL-18 は、脾臓NK 細胞の蛋白合成、生存、オートファジーなどのシグナルを活性化し、増殖を促進する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

先端医学 専攻 分子再生医学 系

神経再生医学 (指導教授 松山 知弘)

氏 名 El-Darawish Yosif Mahmoud

**背景** 近年、免疫チェックポイント阻害薬を用いたがんの免疫治療が実現し、大きな期待が寄せられている。しかしながら、その薬効機序は十分に解明されているとはいええず、また治療件数が増えるにつれ、効果が限定的で有害事象も現れることがわかり、この治療法の改善が強く求められている。申請者たちはマウス腫瘍モデルを用いて、抗CTLA-4、抗PD-1/PD-L1抗体などの治療効果をIL-18が著しく高めることを示し、その機序としてIL-18がNK、 $\gamma$   $\delta$  T、CD8+T細胞など、がん組織を破壊するエフェクター細胞の増殖を強く促進することを示した。がんの免疫治療において、エフェクター細胞の増強とそのexhaustionの抑制は重要な課題であり、IL-18の作用機序の解明が有用な知見をもたらすことが考えられた。IL-18はIFN- $\gamma$ 誘導因子として発見されたが、その後の研究で、IFN- $\gamma$ の直接の誘導因子はIL-12であることが明らかになり、IL-18の中心的な役割の解明が求められるようになった。

**方法と結果** 本研究では、IL-18が強い親和性を持つNK細胞を用いて、IL-18が活性化する細胞内シグナル伝達系、蛋白のリサイクル、合成に関与する因子、ミトコンドリア、リソゾームなどの細胞内オーガネラの機能維持に関与する因子、オートファゴソームの形成におけるIL-18の役割などの解明を試みた。その結果、IL-18は直接NK細胞に作用し、NF- $\kappa$ Bを活性化するほか、PI3K/AKT, mTORをリン酸化すること、さらにp70 S6Kを活性化、蛋白の翻訳を高めること、細胞の生存を促進するBcl-XLを増強すること、ATG5やLC3 IIなどオートファジー関連の蛋白をアップレギュレートすることなどを観察した。またこの時、細胞はIL-2受容体CD25の他cKit, B220, CD69など様々な表面抗原の発現を高めるとともに、細胞のサイズを増大させること、IL-2を添加するとただちにSTAT3のリン酸化が起り、cyclin B1などの細胞周期関連の蛋白の合成が高まること、オートファゴソームの形成が促進されることなどを観察した。

**考察** このように、IL-18は直接NK細胞に作用し、さまざまなcellular processを活性化、プライムすることによって、IL-2のシグナルを伝達可能にし、分裂増殖を促進することがわかった。IL-18のこのような役割は、IL-18の医療応用に示唆を与えるとともに、心筋、皮膚細胞、内分泌細胞など多くの非骨髄系細胞にも発現されるIL-18の生物学的役割の解明にも役立つと思われる。