

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態解明医学講座 皮膚科学分野	氏 名	明田智子
審 査 委 員	主 査 田中 利男 副 査 片山 直樹 副 査 須藤 啓広		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>CD8+ T cell granzyme B activates keratinocyte endogenous IL-18</p> <p>著者らは論文において下記の内容を述べている。</p> <p>【背景】インターロイキン 18 (IL-18)は IL-1 ファミリーに含まれる前炎症性サイトカインであり、Th1/Th2 細胞の分化に関与している。IL-18 は皮膚表皮細胞を含む様々な細胞で不活型の前駆体 IL-18 (proIL-18) として産生され、カスパーゼ-1 やキマーゼにより切断されることで活性型 IL-18 となり生理活性を有するようになる。以前我々は in vitro の実験系で、リコンビナント proIL-18 がグランザイム B (GrB) により切断、活性化されることを明らかにした。GrB は細胞傷害性 T 細胞 (CTL) やナチュラルキラー細胞 (NK 細胞) に含まれる酵素でアポトーシス誘導能を持ち細胞傷害に関与している。いくつかの炎症性皮膚疾患において、表皮細胞は CTL や NK 細胞の標的となっている。しかしながら、CTL/NK 細胞と表皮細胞の直接的な相互作用と IL-18 活性化の関係は明確にされていない。</p> <p>【目的】CTL と表皮細胞が相互作用し、CTL に含まれる GrB が表皮細胞内の IL-18 活性化に関与していることを検討した。</p> <p>【方法】表皮細胞株である HaCaT 細胞と、健常者から採取した CD8 陽性 T 細胞を用いた。CD8 陽性 T 細胞との相互作用をより確実にするため、インターフェロンガンマ (IFN-γ) にて HaCaT 細胞を刺激し、MHC class I の発現を増強させたものを用いた。両細胞を同一フラスコ内で 17 時間共培養を行った。培養後、両細胞内の GrB、カスパーゼ 1 をフローサイトメーターにて検出、また培養上清内の IL-18 濃度を ELISA にて測定した。</p> <p>【結果】CTL と HaCaT 細胞が相互作用を起こすことで、GrB 陽性を示す HaCaT 細胞の数は増加した。一方、カスパーゼ 1 は培養前後ともにいずれの細胞からも殆ど検出されなかった。培養上清内の IL-18 濃度は有意に上昇した。CTL に含まれる GrB は炎症性皮膚疾患において、表皮のアポトーシスの誘導と表皮細胞内の proIL-18 の活性化という 2 つの働きを持つことが解明された。</p>			

CD8 陽性 T 細胞内のグランザイム B が既知の働きである標的細胞の細胞死の誘導を行うだけではなく、表皮細胞内に作用し前駆体 IL-18 を活性型に変換することにより免疫反応に寄与していることを明らかにした論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Archives of Dermatological Research

Received : January 15,2013

Accepted : June 20,2013

Epub ahead of print : July 3,2013

Tomoko Akeda, Keiichi Yamanaka, Kenshiro Tsuda, Youichi Omoto,
Esteban C. Gabazza, Hitoshi Mizutani