

# CD4 T cell-intrinsic IL-2 signaling differentially affects Th1 and Th17 development

藤村, 謙次郎

<https://hdl.handle.net/2324/1398534>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏名・(本籍・国籍)	ふじむらけんじろう 藤村 謙次郎 (宮城県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第2645号
学位授与の日付	平成25年10月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系学府 医学専攻
学位論文題目	CD4 T cell-intrinsic IL-2 signaling differentially affects Th1 and Th17 development (CD4 T細胞内のIL-2シグナルはTh1とTh17の分化に異なった影響を与える)
論文調査委員	(主査) 教授 山崎 晶 (副査) 教授 福井 宣規 教授 原 寿郎

### 論文内容の要旨

IL-2シグナルは抗原特異的CD4 T細胞のクローン増殖に関与している。IL-2はTh1分化を促進する一方でTh17分化を阻害するとも報告されているが、その*in vivo*での重要性は明らかでない。さらに、IL-2依存性にFoxp3+制御性CD4T細胞が、T細胞増殖を抑制することは、ヘルパーT細胞分化に対する*in vivo*でのIL-2の役割をさらに複雑にしている。そこで我々は、CD4 T細胞におけるIL-2シグナルの役割を明らかにするために、IL-2レセプター $\alpha$ 鎖(CD25)欠損マウスおよび野生型マウスのT細胞レセプター(TCR)-遺伝子導入CD4 T細胞を、レシピエントマウスに同時移入して、抗原特異的Th1およびTh17分化を解析した。これによりIL-2シグナルが欠損すると、抗原特異的CD4 T細胞のTh17分化はほとんど影響を受けないが、その一方でTh1分化は減弱することが分かった。CD25欠損マウスと野生型マウスの骨髄混合キメラマウスによる実験でも同様の結果が得られた。さらに、*in vitro*でのTh17誘導時にIL-2を阻害した場合も、Th17細胞の割合は著明に増加するが、細胞数は影響を受けなかった。すなわち、*in vitro*でのTh17分化もIL-2非依存性であることが示された。Th1分化に関しては*in vitro*でもIL-2依存性だった。したがって、我々の実験結果は*in vivo*でも*in vitro*でも、CD4T細胞内のIL-2シグナルは、Th1分化には重要だが、Th17分化には限定的な役割しかないことを示唆している。

### 論文審査の結果の要旨

IL-2シグナルは抗原特異的CD4 T細胞のクローン増殖に関与している。IL-2はTh1分化を促進する一方でTh17分化を阻害するとも報告されているが、その*in vivo*での重要性は明らかでない。さらに、IL-2依存性にFoxp3+制御性CD4T細胞が、T細胞増殖を抑制することは、ヘルパーT細胞分化に対する*in vivo*でのIL-2の役割をさらに複雑にしている。そこで我々は、CD4 T細胞におけるIL-2シグナルの役割を明らかにするために、IL-2レセプター $\alpha$ 鎖(CD25)欠損マウスおよび野生型マウスのT細胞レセプター(TCR)-遺伝子導入CD4 T細胞を、レシピエントマウスに同時移入

して、抗原特異的Th1およびTh17分化を解析した。これによりIL-2シグナルが欠損すると、抗原特異的CD4 T細胞のTh17分化はほとんど影響を受けないが、その一方でTh1分化は減弱することが分かった。CD25欠損マウスと野生型マウスの骨髄混合キメラマウスによる実験でも同様の結果が得られた。さらに、*in vitro*でのTh17誘導時にIL-2を阻害した場合も、Th17細胞の割合は著明に増加するが、細胞数は影響を受けなかった。すなわち、*in vitro*でのTh17分化もIL-2非依存性であることが示された。Th1分化に関しては*in vitro*でもIL-2依存性だった。したがって、我々の実験結果は*in vivo*でも*in vitro*でも、CD4T細胞内のIL-2シグナルは、Th1分化には重要だが、Th17分化には限定的な役割しかないことを示唆している。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員により専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。