

Tyk2-Dependent Bystander Activation of Conventional and Nonconventional Th1 Cell Subsets Contributes to Innate Host Defense against *Listeria monocytogenes* Infection

橋口, 智光

<https://doi.org/10.15017/1500568>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済



(別紙様式2)

氏 名	橋口 智光			
	Tyk2-Dependent Bystander Activation of Conventional and Nonconventional Th1 Cell Subsets Contributes to Innate Host Defense against <i>Listeria monocytogenes</i> Infection			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	柳 雄介
	副 査	九州大学	教授	福井 宣規
	副 査	九州大学	教授	山崎 晶

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

IL-12 は、リステリア・モノサイトゲネス等の細胞内寄生細菌に反応して産生され、感染防御に重要な役割を果たす病原体特異的 Th1 細胞の分化を促す。一方で、Th1 機能を持つ CD44^{high} メモリー型 CD4 T 細胞はナীবマウスにも自然発生していること、Lymphopenia-induced proliferation によってもナীব CD4 T 細胞から Th1 機能を持つメモリー型 CD4 T 細胞が分化することが知られているが、それらの分化メカニズムや感染防御への関与は不明である。本研究で申請者は、IL-12 シグナル伝達に必須な Janus Kinase ファミリーの一つである Tyrosine kinase 2(Tyk2)の欠損マウスを用いて、種々の Th1 細胞サブセットの分化や機能について解析を行った。通常型の抗原特異的 Th1 細胞の場合とは異なり、自然発生型 Th1 細胞の分化は Tyk2 欠損マウスにおいても障害されていなかった。更に、Lymphopenia-induced proliferation による Th1 細胞分化も、Tyk2 欠損ナীব CD4 T 細胞から正常に誘導された。しかし、通常型の抗原誘導性 Th1 細胞を含む、全ての Th1 サブセットが Tyk2 依存性に IL-12 に反応し、IFN- γ を産生した。重要なことに、これら全ての Th1 サブセットはこの Tyk2 依存性の bystander IFN- γ 産生によってリステリア感染早期防御に寄与していた。このように、Tyk2 を介した IL-12 シグナリングは、異なる Th1 細胞サブセット間でそれらの分化への必要性は異なるが、全ての Th1 サブセットに bystander IFN- γ 産生を誘導することで、細胞内寄生細菌感染への初期感染防御に寄与していた。

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。