

# 学位論文抄録

## The immunoregulatory effect of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)

(免疫抑制分子 TRAIL による自己免疫疾患の制御機構に関する研究)

池田 徳典

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻神経内科学

指導教員

内野 誠 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻神経内科学

西村 泰治 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻免疫識別学

## 学位論文抄録

[ 目的 ] Tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)は、その機能として、T細胞の細胞周期の抑制やB細胞の抗体産生の抑制、腫瘍細胞へのアポトーシスの誘導などが知られている。また TRAIL のノックアウトマウス (TRAIL<sup>-/-</sup> マウス)は、自己免疫疾患の自然発症は認められないものの、実験的自己免疫疾患が増悪することが報告されている。熊本大学免疫識別学教室では、マウスの ES 細胞から樹状細胞 (ES-DC)を作製する方法を開発しているが、遺伝子改変により、自己抗原 MOG と TRAIL を強制発現させたマウス ES-DC 細胞 (ES-DC-TRAIL/MOG)を、マウス個体へ投与することにより、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)の発症予防が可能であることを報告している。その際、同教室では、この自己免疫疾患の抑制に、ES-DC-TRAIL/MOG 細胞による制御性 T 細胞の誘導あるいは増殖促進の関与を観察している。そこで、本研究では、TRAIL<sup>-/-</sup> マウスを用い、TRAIL が自己免疫疾患において、制御性 T 細胞を含めた T 細胞応答にどのような影響を与えるか検討することを目的とした。

[ 方法 ] 6週から8週齢の C57BL/6 TRAIL<sup>+/+</sup> (WT), TRAIL<sup>-/-</sup> (KO) マウスに EAE を誘導し、臨床症状の評価や所属リンパ節、脾臓における T 細胞分画の割合を解析した。また、*in vitro* にて、抗 CD3 抗体刺激下に、各々のマウス由来の放射線照射した骨髓由来樹状細胞 (BMDC)と、同じく各々のマウスから採取した CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 細胞、あるいは CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞とを共培養し、TRAIL 存在下と非存在下において、T 細胞の増殖に差が認められるかどうか検討した。さらに、recombinant TRAIL (rTRAIL)が、抗 CD3/CD28 抗体刺激下で細胞培養している CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 細胞、あるいは CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞の増殖反応に与える影響についても検討した。

[ 結果 ] TRAIL-KO マウスに EAE を誘導したところ、WT マウスと比較して、臨床症状の重症化、遷延化が確認され、これに一致するように、TRAIL-KO マウスでは、所属リンパ節、脾臓細胞中の CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> 制御性 T 細胞の割合の減少と、IFN- $\gamma$  産生 CD4<sup>+</sup> T 細胞の割合の増加が確認された。また、BMDC と CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞との共培養では、TRAIL-KO マウス由来の細胞を両者に使用した TRAIL 非存在下の条件と、いずれかの細胞が WT マウス由来、あるいは両者ともそうである場合の TRAIL 存在下の条件とを比較した場合、TRAIL 非存在下では、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞の増殖は抑制され、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 細胞の場合では、逆に増殖の促進が確認された。さらに、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 細胞は、その細胞増殖が rTRAIL の濃度依存的に抑制されたのに対し、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞はその影響を受けなかった。その一方で、TRAIL 受容体である DR5 の発現量の違いは、両者の細胞群で認められなかった。

[ 考察 ] TRAIL は、制御性 T 細胞に対しては細胞増殖性に働き、IFN- $\gamma$  産生 CD4<sup>+</sup> T 細胞や通常の CD4<sup>+</sup> T 細胞に対しては増殖抑制性に働くという全く別々の作用を示すことが確認された。しかしながら、TRAIL 受容体である DR5 の発現は、両者の細胞群で差は認められなかったため、両者のシグナル伝達機構に相違が認められる可能性が示唆された。

[ 結論 ] 免疫抑制性分子 TRAIL は、自己免疫疾患に対し、2つの制御機構を有しており、一つは、IFN- $\gamma$  産生 CD4<sup>+</sup> T 細胞や通常の CD4<sup>+</sup> T 細胞に対する増殖抑制作用、もう一つは、制御性 T 細胞に対する増殖促進作用であることが示された。