

Masoud Akbari 論文内容の要旨

主 論 文

IFN regulatory factor 4 (IRF4) in dendritic cells inhibits IL-12 production
and controls Th1 immune responses against *Leishmania major*

リーシュマニア原虫感染において、樹状細胞に発現される IRF4 は
IL-12 産生を抑制し Th1 免疫応答を制御する。

Masoud Akbari、本間季里、木村大輔、都田真奈、木村一美、松山俊文、由井克之

The Journal of Immunology、印刷中

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
主任指導教員：由井克之教授

【緒 言】

Interferon regulatory factor 4 (IRF4)は、IRF ファミリーの転写因子でリンパ球、樹状細胞、マクロファージ等の免疫細胞に発現され、リンパ球の分化や機能に重要な役割を果たしている。我々のグループは、IRF4 が樹状細胞に発現されており、樹状細胞サブセットの分化に重要な役割を果たしていることを以前報告したが、樹状細胞機能における IRF4 の役割についてはこれまで十分な研究がなれていなかった。

一方我々は、全身に IRF4 を欠失するノックアウトマウスはリーシュマニア原虫感染に対して感染早期には野性型マウスに比べて強い抵抗性を示すことを明らかにしたが、その機構は解明されていなかった。本研究ではリーシュマニア原虫感染モデルを用い、樹状細胞とマクロファージに発現される IRF4 の感染防御免疫における役割について解析した。

【対象と方法】

マウスを掛け合わせることにより、樹状細胞特異的に IRF4 を欠失するコンディショナルノックアウトマウス（DC 特異的ノックアウトマウス）とマクロファージ特異的に欠失するコンディショナルノックアウトマウス（マクロファージ特異的ノックアウトマウス）を作成した。各々のマウス足趾にリーシュマニア原虫を感染させ、足趾の肥厚を測定した。DC 特異的ノックアウトマウスにおいて、全身に IRF4 を欠失するノックアウトマウス同様な感染早期防御効果が得られたので、その後はこのマウスを用いて解析を行った。T細胞の応答は、所属リンパ節の膝下リンパ節を用いて細胞表面及び細胞内分子を染色し、フローサイトメトリーを用いて解析した。感染部位の原虫量は、リアルタイム PCR 法により測定した。樹状細胞の解析にあたっては、皮膚及び所属リンパ節内の樹状細胞サブセットを抗体で染め分け、フローサイトメトリーを用いて解析した。さらに、樹状細胞が産生する IL-12 の感染防御における役割を確認するため、抗 IL-12 抗体による中和実験を行った。

【結 果】

1. DC 特異的ノックアウトマウスとマクロファージ特異的ノックアウトマウスを用いた感染実験から、リーシュマニア原虫に対する早期感染防御には樹状細胞に発現する IRF4 が重要であることが明らかになった。
2. リーシュマニア原虫感染 DC 特異的ノックアウトマウスの CD4⁺ T 細胞の解析から、このマウスでは T h 1 応答が増強されて感染防御能が増強されることが明らかになった。
3. DC 特異的ノックアウトマウスの樹状細胞サブセットの構成は野性型マウスと同様であったが、細胞表面のケモカイン受容体 CCR7 の発現が低く、機能的には樹状細胞の皮膚から所属リンパ節への移動に障害があることが明らかになった。
4. リーシュマニア原虫に感染した DC 特異的ノックアウトマウスの樹状細胞は IL-12 を高いレベルで発現した。

【考 察】

リーシュマニア原虫感染の初期 T 細胞応答には、マクロファージではなく樹状細胞に発現する IRF4 が、より重要な役割を担うことが明らかになった。また樹状細胞の IRF4 は、ケモカイン受容体発現誘導を介して移動性樹状細胞の皮膚から所属リンパ節への移動を促進し、IL-12 産生については制御的な役割を果たすことが明らかになった。IRF4 は、リンパ球における役割が注目されているが、樹状細胞においてもサイトカイン産生や細胞移動などの機能制御に重要な役割を果たしており、免疫応答調節の鍵を握る分子として重要な分子標的になると考えられる。