

機関番号：32409

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791572

研究課題名(和文) NKT細胞のアジュバント効果を応用したAPS制御の為の基礎的研究

研究課題名(英文) Basic research for regulating the APS by utilizing the adjuvant properties of natural killer T cells

研究代表者

鈴木 元晴 (SUZUKI MOTOHARU)

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号：50406443

研究成果の概要(和文):

NKT細胞の活性化は、樹状細胞におけるIL-12p70産生を増強させ、その一方でIL-23産生を抑制する。これに起因してメモリーCD4+T細胞から産生されるIL-17を抑制する。この観察は、NKT細胞がIL-12p70誘導性の細胞性免疫応答を促進するとともにIL-23依存性の炎症性病態を抑制することを示唆するものである。

研究成果の概要(英文):

The activation of NKT cells enhances production of IL-12p70 while inhibiting the IL-23 production by dendritic cells, and in turn down-regulating the IL-17 production by memory CD4+ T cells. The results suggest that NKT cells modify the IL-12p70/IL-23 balance to enhance the IL-12p70-induced cell-mediated immunity and suppress the IL-23-dependent inflammatory pathologies.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：産婦人科 免疫 自己免疫 癌 NKT細胞 樹状細胞

1. 研究開始当初の背景

- (1) 最近、IL-17を産生するT helper 17 (Th17)細胞が多くの自己免疫疾患の病因・病態に深く関与することが明らか

にされている。

- (2) SLEの患者群において血清中のIL-23, IL-17の上昇、および末梢血中Th17細

胞の頻度の上昇が認められることが報告され、APS における Th17 応答の病因・病態への関与が強く示唆されている (Clin. Immunol. 127: 385-393,2008)。

- (3) 我々は最近、ヒトナチュラルキラーT (NKT) 細胞と樹状細胞 (DC) の相互作用により Th 応答が制御されうることを明らかにした。

2. 研究の目的

- (1) 自己免疫疾患の成因に深く関与することが最近明らかにされた Th17 応答が、NKT 細胞と DC の相互作用によって制御されるメカニズムを明らかにする。
- (2) NKT サブセットに特異的に発現し、免疫制御効果を誘導する重要な分子を同定し、これら機能的分子をターゲットとすることで抗リン脂質抗体症候群(APS) など流産を引き起こす自己免疫疾患を人為的に制御するための分子基盤を構築する。

3. 研究の方法

- (1) ヒトNKT細胞の代表的なサブセットを精製分離する。これがDCに賦与する機能的修飾を共培養系により明らかにする。
- (2) NKT細胞のアジュバント効果は、共培養したDCの成熟状態、サイトカイン産生性、Th 応答に及ぼす影響を評価することにより明らかにする。
- (3) Th17 応答を制御する分子を探索し、これを同定して APS 制御への有用性を明らかにする。

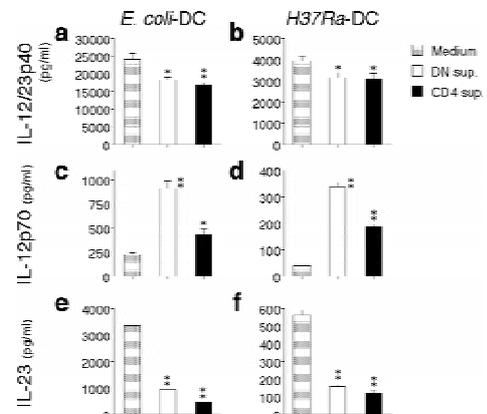
4. 研究成果

- (1) ヒトNKT細胞の代表的な2つのサブセット (CD4+CD8β-, CD4-CD8β-)は、ともに DC

における CD80, CD83, CD86 分子の発現上昇を誘導した。

- (2) NKT 細胞は、DC における IL-12p70 産生を促進したが、IL-23 産生を抑制した。
- (3) 抗体を用いた阻害実験により、IL-12p70/IL-23 産生制御は、CD1d および CD40L 分子を介することが明らかとなった。
- (4) NKT 細胞の液性因子を用いて解析したところ、IL-12p70/IL-23 産生制御は、NKT 細胞由来の液性因子が深く関与することが明らかとなった。

- (5) DC の遺伝子発現を解析したところ、NKT 細胞由来の液性因子は、IL-12/23p40 および IL-23p19 発現を抑制して、IL-12p35 発現を促進することが明らかとなった。



- (6) 中和抗体を用いた解析、およびヒトリコンビナントサイトカインを用いた解析により、NKT 細胞が産生する IFN-γ と IL-4, IL-13 が IL-12p70 産生に促進的に作用して、IL-4, IL-10 が IL-23 産生に抑制的に作用することが明らかとなった。

- (7) Th 細胞との共培養により、活性化 NKT 細胞は DC の IL-23 産生を抑制することで、

メモリーThにおけるIL-17産生を抑制することが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

Kajihara, T., Uchino, S., Suzuki, M., Itakura, A., Brosens, J.J., Ishihara, O.
Human chorionic gonadotropin confers resistance to oxidative stress-induced apoptosis in decidualizing human endometrial stromal cells.
Fertil. Steril. 95: 1302-1307, 2011

Guo, H., Liu, T-Y., Uemura, Y., Jiao, S., Wang, D., Lin, Z., Narita, Y., Suzuki, M., Hirosawa, N., Ichihara, Y., Ishihara, O., Kikuchi H., Sakamoto, Y., Senju, S., Zhang, Q., Ling, F.
Bisphenol A in combination with TNF α selectively induces Th2 cell-promoting dendritic cells *in vitro* with an estrogen-like activity.
Cell. Mol. Immunol. 7: 227-234, 2010

成田弥生, 鈴木元晴, 劉天懿, 村上真理, 松岡由和, 中塚隆介, 長谷真, 河野比良夫, 佐々木豊, 廣澤成美, 坂本安, 植村靖史, 藺田精昭
NKT細胞のアジュバント効果と抗腫瘍免疫応答への応用
Cytometry Research, 20 (1): 19-25, 2010

*Suzuki, M., *Uemura, Y., Liu, T-Y., Narita, Y., Nakatsuka, R., Araki, T., Matsumoto, M., Iwai L.K., Hirosawa, N., Matsuoka, Y., Murakami, M., Kimura, T., Hase, M., Kohno, H., Sasaki, Y., Ichikawa, Y., Ishihara, O., Kikuchi, H., Sakamoto, Y., Jiao, S-C., Senju, S., and Sonoda, Y.
Cytokine-dependent modification of IL-12p70 and IL-23 balance in dendritic cells by ligand activation of V α 24 invariant natural killer T cells.
J. Immunol. 183: 201-208, 2009 *equal contribution

Kajihara, T., Uchino, S., Suzuki, M., Itakura, A., Brosens, J.J., Ishihara, O.
Increased ovarian follicle atresia in obese Zucker rats is associated with enhanced expression of the forkhead transcription factor FOXO1.
Med. Mol. Morphol. 42: 216-221, 2009

[学会発表](計15件)

Y. Uemura

Cytokine-dependent modification of IL-12p70 and IL-23 balance in dendritic cells by ligand activation of V α 24 invariant natural killer T cells

14th International Congress of Immunology, August 22-27, 2010, Kobe, Japan.

T. Liu

Distinct subsets of human invariant NKT cells differentially regulate T helper responses via dendritic cells

14th International Congress of Immunology, August 22-27, 2010, Kobe, Japan.

M. Suzuki

Role of human non-invariant NKT lymphocytes in the maintenance of type 2 T helper environment during pregnancy

14th International Congress of Immunology, August 22-27, 2010, Kobe, Japan.

Y. N. Nobori

Bisphenol A in combination with TNF α selectively induces Th2 cell-promoting dendritic cells *in vitro* with an estrogen-like activity

14th International Congress of Immunology, August 22-27, 2010, Kobe, Japan.

木村真智子

過去5年間のTVM手術の成績と今後の展望

第 14 回産婦人科臨床フォーラム(東京)
2010.12.10

大塚純一
分娩誘発の成否を分けるキー・ファクタ
ー229 例の検討
第 120 回日本産科婦人科学会関東連合
地方部会(つくば) 2010.11.28

中山真人
羊水塞栓症による妊産婦死亡とその対
応
第 78 回日本産科婦人科学会埼玉地方部
会・埼玉県産婦人科医会平成 22 年度後
期学術集会(さいたま) 2010.11.13

鈴木元晴
妊娠中に高トリグリセリド血症を認め、
帝王切開後に急性膵炎を来した一例
埼玉県産婦人科医学会後期学術集会
(さいたま) 2010.11.13

新澤 麗
血中好中球/リンパ球比は子宮内膜症の
診断マーカーとなりうるか？
第 52 回埼玉県産婦人科医会ホルモンと
生殖医学研究会(さいたま)
2010.7.24

鈴木元晴
腹腔鏡手術後に発症したポートサイト
ヘルニアの一例
埼玉県産婦人科医学会前期学術集会
(さいたま) 2010.6.19

梶原 健
子宮内膜脱落膜化細胞の酸化ストレス
抵抗性獲得メカニズムの検討

第 62 回日本産科婦人科学会総会・学術
集会(東京) 2010.4.23-25

玉石絢香
IUFD に至った SLE 合併妊娠の 2 例
第 47 回埼玉県医学総会(さいたま)
2010.1.24

Motoharu Suzuki
Modification of IL-12p70 and IL-23
balance in dendritic cells by ligand
activation of Valpha24 invariant NKT cells
第 68 回 日本癌学会学術総会(横浜)
2009 年 10 月 1-3 日

Yasushi Uemura
Modification of IL-12p70 and IL-23
balance in dendritic cells by Valpha24
invariant NKT cells
第 71 回日本血液学会学術集会(京都)
2009 年 10 月 23-25 日

Tianyi Liu
Cytokine-dependent modification of
IL-12p70 and IL-23 balance in dendritic
cells by ligand activation of V α 24 invariant
NKT cells
第 39 回日本免疫学会総会・学術総会(大
阪) 2009 年 12 月 2-4 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 元晴 (SUZUKI MOTOHARU)

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号: 50406443