

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 甲 第 号	氏名	足立 剛也
論文審査担当者	主査 皮膚科学 天谷 雅行		
微生物学・免疫学 小安 重夫		内科学 金井 隆典	
微生物学・免疫学 吉村 昭彦			
学力確認担当者 :		審査委員長 : 小安 重夫	
		試問日 : 平成 27 年 1 月 25 日	

(論文審査の要旨)

論文題名 : Hair follicle-derived IL-7 and IL-15 mediate skin-resident memory T cell homeostasis and lymphoma
(皮膚在住型メモリーT細胞の恒常性及びリンパ腫を毛嚢由来のIL-7とIL-15が制御する)

本論文では、定常状態の皮膚においてT細胞が毛嚢内・周囲に局在し、resident memory T cell (T_{RM}) の表現型を有すること、またこれら皮膚 T_{RM} の維持は毛嚢由来のIL-7, IL-15に依存することが示された。さらに、新しい皮膚T細胞リンパ腫のマウスモデルを作製し解析を行ったところ、 $CD4^+ T_{RM}$ リンパ腫細胞の表皮浸潤も毛嚢由来のIL-7に依存することが示された。以上より、毛嚢由来のサイトカインが定常状態及び悪性化した皮膚T細胞の恒常性制御において重要な役割を担っていることが示唆された。

審査では、まず定常状態/非炎症下での皮膚T細胞の動向を確認するために用いられた $Rag2^{-/-}$ マウスへのT細胞養子移入の系で、実際に皮膚や毛嚢に炎症がなかったかどうかが問われた。本研究では野生型マウスのT細胞（を含む全脾細胞）を養子移入後2週間程度まで経時的に解析を行った。レシピエントマウスの皮膚T細胞は野生型マウスと同程度まで増加するものの、病理学的にその他白血球等の明らかな炎症性細胞浸潤は伴わず、臨床的にも紅斑や毛嚢炎等の炎症所見を呈さなかつたため、皮膚に関しては非炎症下と考えられると回答された。また、全脾細胞を移入する場合、様々な種類のT細胞が移入されることとなるが、いかなるタイプのT細胞が T_{RM} となるのかが問われた。事前検討において、ナイーブT細胞、エフェクターメモリーT細胞、セントラルメモリーT細胞の3種類にソーティングし、各サブセットを $Rag2^{-/-}$ マウスへ移入する実験を行ったが、恒常性増殖下では、全サブセットがエフェクターメモリーT細胞として増殖するため、本実験系では不明であった旨が回答された。T細胞の増殖等に重要なサイトカインとして知られるIL-2の皮膚 T_{RM} への寄与についての質問には、IL-2受容体 α 鎖の皮膚T細胞における低発現が知られているため、IL-2 $^{-/-}$ マウスを用いた解析等は行わず、受容体の発現が確認されたIL-7とIL-15に焦点を当てて解析したと回答された。さらに、定常状態及び悪性化した皮膚T細胞の恒常性に対する毛嚢由来のサイトカインの寄与が示唆された一方で、毛嚢由来サイトカイン欠損下の皮膚T細胞がいかなる運命を辿るのかが問われた。皮膚T細胞は、細胞死や他部位へ遊走すること等が考えられるが、未だ十分検討されておらず、今後の検討課題であると回答された。マウスとヒトの毛嚢のサイトカイン発現パターンの違いに關しても議論がなされた。

本研究はさらに検討すべき課題が残されているものの、毛嚢由来のサイトカインによる皮膚T細胞の恒常性制御という、毛嚢による免疫制御の新たな側面を明らかにした点において、有意義な研究であると評価された。