

博士（医 学）今 関 郁 夫

学 位 論 文 題 名

Immunomodulating Effect of  
Vitamin D3 Derivatives on Type-1 Cellular Immunity

(1型細胞性免疫に対するビタミンD3誘導体の免疫調節効果について)

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

要 旨

最近の免疫学の進歩はめざましく、マクロファージ等各種細胞の関与とその細胞表面抗原の発現及びサイトカイン産生との関係が明らかにされてきている。例えば細胞性免疫を担う Type-1 ヘルパーT 細胞 (Th1) は IL-12 や IFN- $\gamma$  を産生して Type-1 細胞障害性 T 細胞 (Tc1) を誘導し腫瘍免疫等に関与していることが明らかにされている。また、体液性免疫を担う Th2 は、IL-4 や IL-10 等を産生して抗体産生に関与していることが知られている。さらに、これら Th1/Th2 細胞の誘導には樹状細胞 (DC) と呼ばれる抗原提示細胞が関与しており Th1/Th2 バランスを調節しているとされている。しかし、この Th1/Th2 バランスの偏りにより尋常性乾癬や糖尿病といった多くの疾病が誘発されることも知られており、Th1/Th2 バランスが生体の恒常性維持に重要であることが明らかになっている。

一方、ビタミン D 誘導体は、臨床では尋常性乾癬や骨粗鬆症に使用されており、免疫抑制作用を持つことも従来より知られていたが、その詳細な作用機序は明らかにされていない。そこで今回、生体での活性代謝産物である 1,25(OH)2VD3 と、そのカルシウム作用を低減した誘導体である 22-oxa-1,25(OH)2VD3 について、Th1/Th2 バランスへの影響を *in vitro* で検討した。

まず、1 型骨髄樹状細胞 (BMDC1) の誘導を試みた。BALB/C マウスの骨髄細胞を 2 種の条件、すなわち中性条件 (IL-3、GM-CSF) 又は Th1 条件 (IL-3、GM-CSF、IL-12、IFN- $\gamma$ ) で 5 日間培養すると、Th1 条件下でのみ BMDC1 が誘導され、主要組織適合抗原複合体 Class-1、-2 及び共役刺激因子 (CD80 等) 等機能分子の発現も亢進していた。さらに機能的にもアロ抗原特異的な細胞障害性 T リンパ球 (CTL) が誘導されることがわかった。この際、ビタミン D 誘導体を添加すると、BMDC1 の誘導が抑制され、機能分子の発現も抑制されるのみならず、さらに CTL 誘導も消失していくことがわかった。また、Th2 細胞は増加傾向を示し、全体的な Th1/Th2 バランスとしては Th2 優位に誘導されることがわかった。これらの作用においてビタミン D 誘導体間に差は無かった。

これらの結果より、従来ビタミン D 誘導体の免疫抑制作用として知られていた現象は、実は Th1/Th2 バランスを Th2 優位に誘導することであることが明らかになった。今後、ビタミン D 誘導体が多くの Th1 優位型の疾病に応用されることが期待される。

# 学位論文審査の要旨

主査教授 小野江 和則  
副査教授 岩永 敏彦  
副査教授 西村 孝司

## 学位論文題名

### Immunomodulating Effect of Vitamin D3 Derivatives on Type-1 Cellular Immunity

(1型細胞性免疫に対するビタミンD3誘導体の免疫調節効果について)

申請者は、生体でのビタミンD活性代謝産物である1,25(OH)2VD3と、そのカルシウム作用を低減した誘導体である22-oxa-1,25(OH)2VD3について、Th1/Th2バランスに及ぼす影響をin vitroで検討した。近年、免疫バランス、特にTh1/Th2バランスの偏りにより尋常性乾癬や糖尿病といった多くの疾病が誘発されることが知られており、Th1/Th2バランスが生体の恒常性維持に重要であることが明らかになっている。一方、ビタミンD3誘導体は、臨床では尋常性乾癬や骨粗鬆症に使用されており、免疫抑制作用を持つことも知られていたが、その詳細な作用機序は明らかにされていなかったので、免疫バランスに重要な役割を果たす樹状細胞(DC)とhelper T細胞に及ぼす効果について調べた。まず、1型骨髄樹状細胞(BMDC1)の誘導を試みた。BALB/Cマウスの骨髄細胞を2種の条件、すなわち中性条件(IL-3、GM-CSF)又はTh1条件(IL-3、GM-CSF、IL-12、IFN- $\gamma$ )で5日間培養したところ、Th1条件下では主要組織適合抗原複合体Class-1、-2及び共役刺激因子(CD80等)等機能分子の発現が上昇していた。さらに機能的にもアロ抗原特異的な細胞傷害性Tリンパ球(CTL)が誘導されることがわかった。このBMDC1を誘導する際、ビタミンD3誘導体を添加すると、BMDC1への誘導が抑制され、機能分子の発現も抑制されるのみならず、さらにCTL誘導能も消失していくことがわかった。また、naive CD4 $^{+}$ T細胞を刺激する時にビタミンD3誘導体を加えるとIL-4を産生するTh2細胞は増加傾向を示す一方、IFN- $\gamma$ を産生するTh1細胞が減少し、全体的なTh1/Th2バランスとしてはTh2優位に誘導されることがわかった。これらの作用においてビタミンD3誘導体(1,25(OH)2VD3、22-oxa-1,25(OH)2VD3)間に差は無か

った。これらの結果より、ビタミン D3 誘導体の免疫抑制作用として知られていた現象は、実は Th1/Th2 バランスを Th2 優位に誘導することであることが明らかになった。

発表後、副査の岩永敏彦教授から、改変型ビタミン D3 誘導体の免疫抑制作用の程度について、また、ビタミン D3 が免疫抑制に働くことの生物学的意義についての質問があった。次いで副査の西村孝司教授から UV 照射によって皮膚に炎症が起こるときの生体防御機構にビタミン D3 が関与している可能性について、また、ビタミン D3 が乾癬の治療薬として用いられることになった経緯についての質問があった。さらに主査の小野江和則教授から乾癬が発症するメカニズム、ビタミン D3 誘導体添加によって変化する DC の因子、リンパ球混合反応のときに C57BL/6 マウスを用いる意義、naive T 細胞刺激時の抗原量の検討について質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自身のデータや関連する論文報告などを引用し、滞りなく適切な回答をした。

この論文は従来のビタミン D3 よりもカルシウム作用を低減した改変型ビタミン D3 誘導体においても従来のものと同様に Th1 型免疫抑制効果があり、副作用がなく免疫抑制効果を発揮するという点で、今後、ビタミン D 誘導体が多く Th1 優位型の疾病に応用されることが期待される点で高く評価され、今後の有効な自己免疫疾患の治療法の開発に貢献することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。