




## 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	乙 第 2870号	氏名	夏秋 洋平
審査担当者	主 査	溝口 充志 (印)	
	副主査	中村 桂一郎 (印)	
	副主査	昆野 友昭 (印)	
主論文題目： Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin (血管周囲に形成される白血球クラスターは皮内での T 細胞活性化に必須である)			

### 審査結果の要旨 (意見)

本研究は、接触性皮膚炎マウスモデルを用いて、皮下組織において樹状細胞が CD8 陽性 T 細胞を抗原特異的に活性化できる事を証明する。また、種々の遺伝子操作マウスと in vivo イメージシステムを駆使した非常に洗練された実験系により、IL-1 $\alpha$  に誘導される M2 マクロファージが Cxcl2 を産生する事により、樹状細胞の集簇を誘導し、LFA1 を介した強固な結合により樹状細胞が CD8 陽性 T 細胞を活性化する一連の機序も完璧に証明している。これらの結果は、接触性皮膚炎の病態理解のみならず、免疫学の分野に新たな概念をもたらす事は疑いの余地もない。事実、この研究は免疫学の最高峰である Nature Immunology に掲載されると共に、現在多くの論文に既に引用されている。よって、本研究は学位論文として、内容・質共に並外れて価値の高いものであると判断される。

### 論文要旨

皮膚は様々な外的刺激に常時曝されており、生体防御の最前線としてさまざまな免疫応答の場となる。接触皮膚炎反応—いわゆる”かぶれ”—は、皮膚における代表的な獲得免疫応答であり、免疫学的には感作相と惹起相の二つに分類される。感作相は、皮膚に侵入した抗原を表皮のランゲルハンス細胞や真皮樹状細胞といった抗原提示細胞が取り込み、所属リンパ節へと遊走し、ナイーブ T 細胞へ抗原を提示する一連の免疫応答である。一方で惹起相は、感作成立後の個体の皮膚に再び同じ抗原が侵入した際の免疫応答であり、獲得免疫応答の誘導における重要なステップであるが、皮内での抗原提示メカニズムについては未解明であった。本研究では、惹起時において①外的刺激を感受した表皮角化細胞から IL-1 $\alpha$  が産生され②そのシグナルを受けた血管周囲のマクロファージが CXCL2 等のケモカインを産生し、③真皮樹状細胞が血管周囲に集積が見出した。この集積部において④メモリー T 細胞が効率的な抗原提示を受けて活性化し⑤その T 細胞がインターフェロン- $\gamma$  を産生し⑥表皮に浮腫を誘導するという一連の作用機序を解明した。これらの免疫細胞の血管周囲への集積を、誘導型皮膚関連リンパ組織 (inducible Skin-Associated Lymphoid Tissue; iSALT) という新規概念として提唱し、皮膚が免疫臓器としての役割を果たすという直接根拠を示した。