

氏名(国籍)	おう 王 かつ 軼 なん 楠 (中 国)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 4488 号		
学位授与年月日	平成 19 年 7 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	LFA-1-independent, antigen dose-dependent T cell receptor microcluster formation and CD4⁺ T cell activation and differentiation (LFA-1 非依存性抗原量依存性 T 細胞受容体マイクロクラスターの形成および CD4 陽性 T 細胞の活性化と分化)		
主査	筑波大学教授	医学博士	高 橋 智
副査	筑波大学教授	獣医学博士	八 神 健 一
副査	筑波大学准教授	博士 (医学)	堤 明 人
副査	筑波大学准教授	博士 (医学)	川 内 康 弘
副査	筑波大学講師	博士 (医学)	小野寺 雅 史

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目 的)

B2 インテグリン接着分子 LFA-1 は、接着機能のみならず、細胞内への情報伝達機能も有する。これまでの研究から、CD4 陽性ナイーブ T 細胞が抗原刺激を受ける際、LFA-1 分子を介する情報が Th1 分化誘導シグナルを伝達することが報告されていた。本論文では、LFA-1 シグナルが、抗原量で規定される TCR シグナルの量を修飾していて、ヘルパー T 細胞の活性化と分化を制御している可能性を推測し、抗原量と LFA-1 シグナルとの関係を検討した。

(対象と方法)

T 細胞と抗原提示細胞との間に形成される特殊な構造である免疫シナプスと microcluster は、T 細胞の活性化に最初期に起こる反応として重要な機能を担っていることが報告されている。そこでまず始めに、T 細胞の活性化における LFA-1 の役割を検討するために、LFA-1 シグナルの有無による免疫シナプスと microcluster の形成を観察した。

次に、T 細胞内でのシグナル伝達の違いを解析するために、LFA-1 遺伝子欠損マウスと OVA 特異的 TCR トランスジェニックマウス (OT-II) を交配したマウスより、抗原特異的 LFA-1 欠損 T 細胞を採取し、種々の抗原量で刺激した時の T 細胞の反応を解析した。指標にはサイトカインの産生と Erk リン酸化を用いた。

最後に、個体における抗原量と T 細胞の活性化の関係における LFA-1 の役割を解析するために、ヘルパー T 細胞の病態への関与が知られているコラーゲン誘導関節炎 (CIA) の実験系を用いて検討した。

(結 果)

抗原による免疫シナプスと microcluster の形成について解析したところ、少量の抗原による免疫シナプス

と microcluster の形成には、LFA-1 が重要であることが示された。一方多量抗原の場合には、LFA-1 シグナルが欠損していても、免疫シナプスと microcluster が野生型と同様に形成され、microcluster から TCR シグナルの伝達が観察された。

次に T 細胞内のシグナル伝達について解析した。その結果、抗原特異的 LFA-1 欠損 CD4 陽性ナイーブ T 細胞では、通常量の抗原刺激時の増殖や Th1 分化が、ともに低下していた。しかし抗原量増加に伴い、LFA-1 欠損 T 細胞においても、コントロールとほぼ同等の増殖と Th1 分化が観察された。また同様に、通常量の抗原刺激時の細胞内 Erk のリン酸化の持続も、LFA-1 欠損 T 細胞では見られなかったが、抗原量増加に伴い、コントロールと同等の Erk リン酸化の持続を認めるようになった。

最後に個体における LFA-1 の機能を解析した。LFA-1 遺伝子欠損マウスにおいては、通常量のコラーゲンで免疫しても、関節炎の発症を認めなかった。しかし、コラーゲンの量を増加して免疫した場合には、LFA-1 遺伝子欠損マウスにおいても、関節炎の発症を認めるようになった。このことから、LFA-1 を介するシグナルが、生体内におけるコラーゲン反応性 T 細胞の活性化に重要な役割を担っていること、また抗原量が多い場合には必ずしも LFA-1 シグナルが必要でないことが示唆された。

(考 察)

これらの結果より、LFA-1 シグナルが T 細胞を活性化する抗原量の閾値を低下させていることが示唆された。LFA-1 シグナルは、侵入した病原体がまだ少量であるうちから、これを速やかに排除する免疫応答の開始に寄与しているものと考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、LFA-1 シグナルが、少量から通常量の抗原で刺激した場合、CD4 陽性 T 細胞の免疫シナプスの形成や microcluster の形成、ERK の持続的なリン酸化、Th1 への分化、増殖反応において必須であること、一方で、刺激抗原量が多量の場合には、LFA-1 シグナルが存在しなくても、これらの反応は正常に誘導されることを、細胞レベル、個体レベルの解析で明らかにした。この成果は、LFA-1 シグナルが、侵入した病原体がまだ少量であるうちから、免疫応答を開始するために必要な分子であることを示唆しており、免疫応答を考える上で重要な知見であり、高く評価できる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。