

論文審査の結果の要旨および担当者

| | |
|------|---------|
| 報告番号 | ※ 甲 第 号 |
|------|---------|

氏 名 奥野友介

論 文 題 目


CD8⁺CD122⁺ regulatory T cells contain clonally expanded cells with identical CDR3 sequences of the T cell receptor β chain

(CD8⁺CD122⁺制御性 T 細胞は、単一の CDR3 配列を使用する T 細胞受容体 β 鎖を持つ、クローン性に増殖した細胞を含む)

論文審査担当者

主 査 委 員 中 村 栄 男 

名古屋大学教授

委 員 吉 川 鋼 一 

名古屋大学教授

委 員 吉 川 史 隆 

指 導 教 授 小 島 啓 二 

論文審査の結果の要旨

制御性 T 細胞は、他の免疫系の細胞が、自己を攻撃したり、攻撃対象に過剰に反応したりしないように、抑制している細胞である。最も研究が進んでいるものは、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺制御性 T 細胞である。

CD8⁺CD122⁺制御性 T 細胞は、制御性 T 細胞の一種である。マウスにおいて、この細胞が欠落すると、他の T 細胞が異常活性化し、致死的な自己免疫反応が起きる。その機能分子として、インターロイキン 10 (IL-10) が同定されている。ヒト CD8⁺CXCR3⁺細胞が、マウス CD8⁺CD122⁺制御性 T 細胞と似た性質を持っていることが報告されている。

T 細胞の機能を解析する上で、その T 細胞受容体 (TCR) が認識する、標的抗原を同定することが直接的な方法である。本研究では、CD8⁺CD122⁺制御性 T 細胞の標的抗原を同定する前段階として、この細胞に特徴的に使用される TCR を同定することを目的とした。解析には、マウスを用いた。

本研究の知見と意義は、要約すると以下のとおりである。

1. CD8⁺CD122⁺細胞の中でも特に、CD49d の発現が高い細胞 (CD8⁺CD122⁺CD49d^{hi}細胞) が特徴的に IL-10 を産生した。CD8⁺CD122⁺CD49d^{hi}細胞が真の制御性 T 細胞である可能性が考えられた。
2. 腸間膜リンパ節の CD8⁺CD122⁺CD49d^{hi}細胞に、TCR β 鎖の、第 13 番の可変領域 (Vβ13) を使用する細胞が多かった。続く CDR3 領域の解析で、特徴的に高い頻度で使用される単一の TCR が同定できた。

以上の知見より、CD8⁺CD122⁺制御性 T 細胞は、特定の抗原に対して働く、すなわち抗原特異性を持っている可能性がある。CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺制御性 T 細胞には抗原特異性がないとされており、それぞれの制御性 T 細胞には別々の働きがあるのかもしれない。

次の段階として、CD8⁺CD122⁺制御性 T 細胞の標的抗原を同定するためには、同定された TCR β 鎖を持つ T 細胞をクローニングするか、同定された TCR β 鎖をコードする遺伝子を導入した TCR トランスジェニックマウスを確立する必要がある。

ヒトにおいても同様に、特徴的に使用される TCR が存在するかは、今後の検討の課題である。マウスで先に抗原を同定するアプローチが適切かもしれない。

本研究は、CD8⁺CD122⁺制御性 T 細胞が特徴的に使用している TCR を同定した。これは、この細胞が認識する標的抗原を同定するための前段階となる重要な知見である。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。