

## 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 赤根 和之

論 文 題 目

CD8<sup>+</sup>CD122<sup>+</sup>CD49d<sup>low</sup> regulatory T cells maintain T-cell homeostasis by killing activated T cells via Fas/FasL-mediated cytotoxicity

(CD8<sup>+</sup>CD122<sup>+</sup>CD49d<sup>low</sup> 制御性 T 細胞は Fas/FasL 経路を介して活性化 T 細胞を傷害することで T 細胞の恒常性を維持する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

木 村



名古屋大学教授

委員

荒川 宜親



名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉



名古屋大学教授

指導教授

小島 啓二



## 論文審査の結果の要旨

今回我々は、当研究室において同定された CD8<sup>+</sup>制御性 T 細胞の解析を行い、新規細胞表面マーカー CD49d を同定し、そのエフェクター分子の探索と解析を行った。

我々はリンパ球における代表的なアポトーシス関連分子である Fas/FasL に着目し、実験を行った。抗 CD3 抗体で刺激した CD8<sup>+</sup>制御性 T 細胞と CD8<sup>+</sup>naïve T 細胞とを共培養すると CD8<sup>+</sup>naïve T 細胞に Fas signaling の下流にある caspase-8 の活性化が起こりアポトーシスが誘導され、細胞数が著しく減少することを見出した。さらに CD8<sup>+</sup>naïve T 細胞を Fas 変異マウス *lpr* マウス由来のものに変更する、あるいは CD8<sup>+</sup>制御性 T 細胞を FasL 変異マウス *gld* マウスに変更すると CD8<sup>+</sup>naïve T 細胞に対する細胞数減少作用が明らかに減弱することを示した。さらに、Rag2K.O マウスに、CD8<sup>+</sup>naïve T 細胞を移入すると、100 日前後ではほぼすべて死亡するという実験系を用いて *in vivo* における CD8<sup>+</sup>制御性 T 細胞の効果を観察した。この実験系において CD8<sup>+</sup>制御性 T 細胞を加えると生存期間の延長が見られた。さらに上記と同様にして Fas/FasL 経路を遮断すると、生存期間の延長効果が減弱しているのが確認された。以上の結果から CD8<sup>+</sup>制御性 T 細胞は Fas/FasL 経路を用いて制御作用を発揮することが示された。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. CD49d はほとんどのリンパ球に発現し、細胞接着や細胞間の相互作用に関与していると考えられているが、human では CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞にもかなり特異的に発現が低いことが知られており、有用な細胞表面マーカーと考えられている。この分子の発現が低いことが何らかの免疫制御機能に関与していることが推測される。
2. CD8<sup>+</sup>制御性 T 細胞は細胞表面マーカーとしては central memory phenotype を示しており、免疫記憶細胞の一部に属すると考えられる。我々は human におけるそのような CD8<sup>+</sup>制御性 T 細胞の細胞表面マーカーとして CXCR3 を同定しており、CD8<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>T 細胞が細胞増殖抑制作用を持つことを報告した。
3. 可溶性 FasL においては FasL 変異マウスである *gld* マウスに対して、可溶性 FasL を強制発現した transgenic マウスが作成されており、このマウスにおいては FasL の変異に由来する表現型が改善されないことが報告されており、CD8<sup>+</sup>制御性 T 細胞のエフェクター分子としては膜型のみが機能的であると考えられる。

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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏 名	赤根 和之
試験担当者	主 査	木村 宏	荒川 宜親	豊岡 伸哉
	指導教授	小 島 裕 二		

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. CD49dの生体内における機能とはどのようなものがあるか？
2. HumanにおいてもCD8<sup>+</sup>制御性T細胞し、マウスのもと同様の機能を持っているのか？
3. FasLには膜型だけではなく可溶性FasLが存在するが、可溶性FasLもまたCD8<sup>+</sup>制御性T細胞のエフェクター分子として作用しうるか？

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。