

池田 徳典 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

The immunoregulatory effect of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)
(免疫抑制分子 TRAIL による自己免疫疾患の制御機構に関する研究)

Tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)は、T細胞の細胞周期の抑制、B細胞の抗体産生の抑制、腫瘍細胞へのアポトーシスの誘導などの機能を有することが知られている。TRAIL 欠損マウス (TRAIL^{-/-} マウス)においては、自己免疫疾患の自然発症は認められないものの、実験的自己免疫疾患が増悪することが報告されている。そこで、本研究では、TRAIL^{-/-} マウスを用い、TRAIL が自己免疫疾患において、制御性T細胞を含めたT細胞応答にどのような影響を与えるか検討することを目的として行われた。

6週から8週齢の C57BL/6 TRAIL^{+/+}, TRAIL^{-/-}マウスに実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental autoimmune encephalomyelitis: EAE)を誘導し、臨床症状の評価や所属リンパ節、脾臓におけるT細胞分画の割合を解析した。また、*in vitro*にて、抗CD3抗体刺激下に、各々のマウス由来の放射線照射した骨髄由来樹状細胞 (BMDC)と、同じく各々のマウスから採取したCD4⁺CD25⁻ T細胞、あるいはCD4⁺CD25⁺ T細胞とを共培養し、TRAIL存在下と非存在下において、T細胞の増殖に差が認められるかどうか検討した。さらに、recombinant TRAIL (rTRAIL)が、抗CD3/CD28抗体刺激下で細胞培養しているCD4⁺CD25⁻ T細胞、あるいはCD4⁺CD25⁺ T細胞の増殖反応に与える影響についても検討した。その結果、TRAIL^{-/-}マウスにおいてEAEの重症化・遷延化が確認され、所属リンパ節、脾臓細胞中のCD4⁺Foxp3⁺ 制御性T細胞の割合の減少と、IFN- γ 産生CD4⁺ T細胞の割合の増加が観察された。BMDCとCD4⁺CD25⁺ T細胞との共培養では、TRAIL非存在下ではCD4⁺CD25⁺ T細胞の増殖は抑制され、CD4⁺CD25⁻ T細胞の場合には、逆に増殖の促進が確認された。さらに、CD4⁺CD25⁻ T細胞では、その細胞増殖がrTRAILの濃度依存的に抑制されたのに対し、CD4⁺CD25⁺ T細胞ではその影響は認められなかった。一方、機能を有するTRAIL受容体であるmDR5の発現量の違いは、両者の細胞群で認められなかった。これらの結果から、TRAILは、制御性T細胞に対しては細胞増殖性に働き、IFN- γ 産生CD4⁺ T細胞や通常のCD4⁺ T細胞に対しては、増殖抑制性に働くことが確認された。

審査では、1) EAEの発症要因、2) 投与された樹状細胞の生着部位、3) 胸腺分化型と末梢誘導型の制御性T細胞間のTRAIL感受性の異同、4) TRAILが増殖促進と抑制の反対の効果を出すことに関して、マウスTRAIL受容体のsplice variantの有無や考えられる細胞内シグナルの違い、5) EAEのscoringにおける客観的基準の有無、6) 抗CD25抗体投与による制御性T細胞の除去の程度と他の細胞分画に変化はないのか、7) 脊髄に浸潤している細胞の性格、などの質疑応答がなされ、申請者からは概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、TRAILによる自己免疫疾患の制御機構の一端を解明した点で、学位の授与に値する研究であると評価された。

審査委員長 エイズ学 III 担当教授

岡田 誠治

審査結果

学位申請者名 : 池田 徳典

分野名またはコース名 : 神経内科学

学位論文題名 :

The immunoregulatory effect of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)
(免疫抑制分子 TRAIL による自己免疫疾患の制御機構に関する研究)

指導 : 内野 誠 教授
西村 泰治 教授

判定結果 :

可

不可

不可の場合 : 本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年 2月14日

審査委員長 エイズ学III担当教授

岡田誠治

審査委員 免疫学担当教授

阪口董雄

審査委員 分子病理学担当教授

山本哲郎

審査委員 皮膚病態治療再建学担当教授

尹 浩信