

京都大学	博士（医学）	氏名	吉岡弓子
論文題目	Differential effects of inhibition of bone morphogenetic protein (BMP) signalling on T-cell activation and differentiation (骨形成因子シグナル伝達経路の阻害はT細胞活性化及び分化に特異的な効果をもたらす)		
(論文内容の要旨)			
<p>T細胞は胸腺で持続的に産生され、末梢リンパ系でさらに成熟・分化する。その過程は十分に明らかにされていないが、胚形成と同様のメカニズムが作用し種々のモルフォゲンが作用している可能性があると考えられる。骨形成蛋白(BMP)はTGF-<math>\beta</math>スーパーファミリーに属する蛋白であり、種々の器官における形成や細胞分化に関与することが知られている。胸腺にはBMPやその細胞外拮抗物質であるNoggin、Chordinが発現しており、胸腺T細胞の分化に重要な働きを持つことが報告されている。しかしBMPには20種類以上のサブユニットが存在し、さらに細胞内外にBMPシグナル伝達を阻害する物質が存在するため、BMPとそのレセプターの生理的役割を解析することは困難であった。本論文では1型BMPレセプターのキナーゼを阻害する低分子阻害剤であるDorsomorphinを用いた解析により、末梢CD4陽性T細胞の活性化と分化におけるBMPシグナル伝達の役割を検討した。</p> <p>Dorsomorphinをマウス末梢T細胞およびJurkat細胞に添加すると、BMPシグナルの直接の下流であるSMAD1/5/8のリン酸化が用量依存性に抑制された。この結果はT細胞内に元来BMPシグナル伝達が存在することを示している。</p> <p>次にDorsomorphinによるBMP-SMADシグナル伝達阻害によって起こるT細胞の機能の変化を検討した。T細胞受容体(TCR)刺激をしたJurkat細胞およびマウスCD4陽性T細胞にDorsomorphinを添加すると、高用量Dorsomorphin投与下ではT細胞の増殖能は用量依存性に抑制される一方、低用量Dorsomorphin投与下では僅かに細胞増殖が促進されていた。</p> <p>高用量Dorsomorphin投与下での増殖抑制のメカニズムを検討したところ、T細胞内ではサイクリン依存性キナーゼ(CDK2)を阻害するp27<sup>kip1</sup>が増加しており、細胞周期解析にてG1期からS期への移行が抑制されていた。</p> <p>次にin vitroにおけるT細胞の分化に与える影響を検討したところ、DorsomorphinによりTh17細胞と誘導性制御性T細胞の分化は顕著に抑制される一方、Th2細胞への分化は比較的保たれていた。</p> <p>T細胞活性化の重要なメカニズムであるインターロイキン2(IL-2)の産生について検討したところ、Jurkat細胞およびマウスCD4陽性T細胞におけるIL-2の産生はDorsomorphin用量依存性に抑制された。また、低濃度Dorsomorphin投与下では多相性変化を示した。このことはBMP2をJurkat細胞に添加した際に低濃度でT細胞のIL-2産生を促進し、中程度濃度で抑制するが、高濃度で再び促進するという多相的なIL-2産生変化を示す現象と一致していた。またNogginはJurkat細胞のIL-2産生を抑制した。以上より、BMP-SMADシグナル伝達はIL-2転写を調節しており、またそのシグナル伝達には複雑なフィードバック機構の存在が示唆される。</p> <p>AML1/RUNX1はIL-2転写を制御する転写因子の一つであるが、BMP添加によ</p>			

りT細胞におけるRUNX1のリン酸化は促進され、反対にDorsomorphin添加により抑制された。BMPシグナル伝達はT細胞においてRUNX1を介してIL-2転写を調節していると考えられる。本論文では、DorsomorphinおよびNogginを用いた多角的解析によりT細胞の活性化と分化におけるBMPシグナル伝達の生理的役割を明らかにした。

(論文審査の結果の要旨)

本研究は末梢T細胞の活性化と分化におけるBMPシグナルの生理的役割について、BMPレセプターのキナーゼ阻害剤であるDorsomorphinおよびBMP拮抗蛋白であるNogginを用いて多角的に解析したものである。骨形成蛋白(BMP)はTGF- $\beta$ スーパーファミリーの一つであり、生体内の様々な器官や細胞の分化、発達に関与する。BMPシグナルは胸腺リンパ球の分化に作用する可能性が示唆されているが、BMPシグナルの末梢リンパ球分化への関与についてその詳細やメカニズムは解明されていない。本論文では主に低分子阻害剤Dorsomorphinを用いて末梢T細胞におけるBMPシグナル伝達の役割を検討した。Dorsomorphin添加により、T細胞の活性化が抑制され、G1/S期移行の阻害による細胞増殖抑制を認め、ヘルパーT細胞分化の抑制が認められた。このことからBMPシグナルはT細胞の活性化、増殖、分化に関与する可能性が示唆された。また活性化T細胞のIL-2産生においてBMPは亢進に働くが、BMP拮抗蛋白であるNogginおよびDorsomorphinでは抑制された。そのメカニズムとしてBMPシグナルは転写因子RUNX1を介してT細胞のIL-2産生を調節していると考えられた。

以上の研究は末梢リンパ球の機能や分化におけるBMPシグナルの作用の解明に貢献し生体内の免疫応答を調節する機構の解明に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成24年2月6日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降