

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	嶋谷 憲一郎
論文題目	老化、及び白血病によって誘導されるPD-1陽性CD4 T細胞に関する研究		
(論文内容の要旨)			
<p>一般にヘルパーT細胞として知られるCD4 T細胞はウイルスや病原菌、腫瘍に対する生体防御に重要な役割を果たしている。しかし、加齢と共にCD4 T細胞の増殖能やサイトカイン産生などの機能は低下し、その原因については未だ解明されていない。申請者は、加齢と共にCD4 T細胞分画の中でPD-1を発現した細胞の割合が上昇することを明らかにした。PD-1(+)<math>CD4</math> T細胞はCD44の発現が高く、CD62Lの発現が低下していることからメモリー表現型CD4 T細胞に属すると考えられる。PD-1(+)<math>CD4</math> T細胞はT細胞受容体 (TCR) を介した抗原刺激に対して全く増殖能を示さず、IL-2, IL-4, IFN-<math>\gamma</math>などのサイトカイン産生も大きく低下していた。PD-1(+)<math>CD4</math> T細胞は正常なCD4 T細胞の増殖に対する抑制活性を示さなかった。また、PD-1ノックアウトマウスを用いた解析からPD-1(+)<math>CD4</math> T細胞の抗原不応答性にはPD-1自身は関与していない可能性を示唆する結果を得た。PD-1(+)<math>CD4</math> T細胞の機能低下に関与する分子を見出すためにDNAマイクロアレイを行った結果、PD-1(+)<math>CD4</math> T細胞ではc-MycやCyclinD1など細胞増殖に必要なタンパク質の減少が明らかになった。また、PD-1(+)<math>CD4</math> T細胞では、骨髄球系細胞で重要な役割を果たすC/EBP<math>\alpha</math>の発現が増加し、細胞外マトリックスタンパク質のオステオポンチンの産生が認められるなど非常に興味深い遺伝子の発現パターンを示した。正常なCD4 T細胞にC/EBP<math>\alpha</math>を強制発現させると増殖能が低下し、IL-2, IL-4の発現や、c-Myc, CyclinD1の発現が減少した。また、オステオポンチンの発現は増加するなど、PD-1(+)<math>CD4</math> T細胞とよく似た遺伝子発現パターンを示したことからPD-1(+)<math>CD4</math> T細胞の機能低下にはC/EBP<math>\alpha</math>が関与している可能性が高い。また、本研究では老化マウスにおいてのみならず、白血病発症マウスにおいてもPD-1(+)<math>CD4</math> T細胞の割合が増加することを明らかにした。DNAマイクロアレイの結果、白血病発症マウス由来のPD-1(+)<math>CD4</math> T細胞は老化マウス由来のPD-1(+)<math>CD4</math> T細胞と非常によく似た遺伝子発現パターンを示した。以上より加齢に伴って認められる免疫機能の低下と、白血病によって引き起こされる免疫機能の低下には同じPD-1(+)<math>CD4</math> T細胞が関与している可能性が考えられる。また、本研究はC/EBP<math>\alpha</math>がCD4 T細胞の機能低下の原因となりうるという新しいメカニズムを提唱する。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、加齢に伴う獲得免疫機能低下（いわゆる免疫老化）の機構を明らかにする目的で、とくにCD4T細胞に焦点を当てて解析を行った。加齢と共にCD4 T細胞分画の中でPD-1を発現した細胞の割合が上昇することを明らかにした。PD-1(+)**CD4 T細胞**はCD44の発現が高く、CD62Lの発現が低下していることからメモリー表現型CD4 T細胞に属すると考えられる。PD-1(+)**CD4 T細胞**はT細胞受容体(TCR)を介した抗原刺激に対して全く増殖能を示さず、IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$ などのサイトカイン産生も大きく低下していた。PD-1(+)**CD4 T細胞**は正常なCD4 T細胞の増殖に対する抑制活性を示さなかった。また、PD-1ノックアウトマウスを用いた解析からPD-1(+)**CD4 T細胞**の抗原不応答性にはPD-1自身は関与していない可能性を示唆する結果を得た。PD-1(+)**CD4 T細胞**の機能低下に関与する分子を見出すためにDNAマイクロアレイを行った結果、PD-1(+)**CD4 T細胞**ではc-MycやCyclinD1など細胞増殖に必要なタンパク質の減少が明らかになった。また、PD-1(+)**CD4 T細胞**では、骨髄球系細胞で重要な役割を果たすC/EBP $\alpha$ の発現が増加し、細胞外マトリックスタンパク質のオステオポンチンの産生が認められるなど非常に興味深い遺伝子の発現パターンを示した。正常なCD4 T細胞にC/EBP $\alpha$ を強制発現させると増殖能が低下し、IL-2, IL-4の発現や、c-Myc, CyclinD1の発現が減少した。また、オステオポンチンの発現は増加するなど、PD-1(+)**CD4 T細胞**とよく似た遺伝子発現パターンを示したことからPD-1(+)**CD4 T細胞**の機能低下にはC/EBP $\alpha$ が関与している可能性が高い。また、本研究では老化マウスにおいてのみならず、白血病発症マウスにおいてもPD-1(+)**CD4 T細胞**の割合が増加することを明らかにした。DNAマイクロアレイの結果、白血病発症マウス由来のPD-1(+)**CD4 T細胞**は老化マウス由来のPD-1(+)**CD4 T細胞**と非常によく似た遺伝子発現パターンを示した。

以上の結果は、免疫老化の細胞生物学的機構の一端を明らかにするのみならず、白血病化に伴って正常の免疫老化と同等の機構によって強い免疫抑制がもたらされることを始めて示すものであり、本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認める。また、申請者は、平成22年1月27日の論文内容とそれに関連した試問により合格と認められたものである。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日：                      年              月              日