

京都大学	博士 (医学)	氏名	孫 安生
論文題目	Dendritic cells derived from TBP-2 deficient mice are defective to induce T cell responses (チオレドキシシン結合蛋白 2 欠損マウス由来の樹状細胞は T 細胞応答を誘導しにくい)		
(論文内容の要旨)			
【目的】			
チオレドキシシン結合蛋白 2(thioredoxin binding protein-2: TBP-2) は、チオレドキシシン(thioredoxin: TRX) と結合し、その還元活性を抑制する TRX の negative regulator 蛋白質として当研究室で同定された。TBP-2 は vitamin D3 up-regulated protein 1 (VDUP1) と同一の蛋白で、ビタミン D3 (vitamin D3) によって誘導される。また、癌抑制、糖脂質代謝制御などを行う多機能蛋白である。TBP-2 欠損マウスでは NK 細胞の分化・誘導の異常があることも報告されている。TBP-2 が免疫抑制作用を有する vitamin D3 によって誘導され、また結合蛋白である TRX が樹状細胞に高発現することから、TBP-2 が免疫制御に関与することが示唆される。本研究では、当研究室で樹立した TBP-2 欠損マウス由来の樹状細胞を用いて、TBP-2 の免疫応答制御における役割を解明した。			
【結果】			
TBP-2 欠損マウス由来骨髄樹状細胞を lipopolysaccharide (LPS) で 48 時間刺激し、表面抗原の発現をフローサイトメーターで測定し、培養上清中のサイトカインを ELISA 法で測定した。野生型マウス由来骨髄樹状細胞と比較して TBP-2 欠損マウス由来骨髄樹状細胞では IL-12, IL-6 の産生が約 1/2 に低下していたが、樹状細胞の成熟度や表面分子の発現には差がなかった。			
次に、野生型および TBP-2 欠損マウス由来骨髄樹状細胞を同種異系 T 細胞と 48 時間共培養し、培養上清中のサイトカインを測定した。その結果、LPS 刺激と同様に樹状細胞の成熟度や表面分子の発現は野生型および TBP-2 欠損マウスで差異を認めないにもかかわらず、TBP-2 欠損マウス由来骨髄樹状細胞から産生される IL-12 は低下していた。さらに TBP-2 欠損マウス由来骨髄樹状細胞と共培養した同種異系 T 細胞から産生される IFN- γ , IL-4 は低下していた。また、TBP-2 欠損マウス由来脾臓樹状細胞と共培養した同種異系 T 細胞の増殖は抑制されていた。			
TBP-2 欠損マウス由来樹状細胞の Vitamin D3 に対する応答性および TRX 発現量は、予想に反して野生型と差がなかった。			
マウスの個体レベルの比較では、TBP-2 欠損マウスでは遅延性過敏反応の応答が野生型マウスに比べて低下していた。			
【考察】			
以上の結果から、TBP-2 欠損マウス由来樹状細胞は野生型マウス由来樹状細胞と比較して T 細胞の活性化誘導能が抑制されていることが明らかになり、TBP-2 は樹状細胞の機能を制御する重要な分子であることが示唆された。癌抑制作用、糖脂質代謝制御作用に加えて、TBP-2 は免疫応答におけるサイトカインシグナル伝達を制御する分子であると考えられる。			

(論文審査の結果の要旨)
チオレドキシシン結合蛋白2(TBP-2)は、チオレドキシシン(TRX)と結合し、その還元活性を抑制するTRXのnegative regulator蛋白質である。TBP-2の樹状細胞における役割を解明する目的でTBP-2欠損マウス由来の樹状細胞を用いて以下の検討を行った。
lipopolysaccharide刺激後のTBP-2欠損マウス由来骨髄樹状細胞では野生型と比較してIL-12,IL-6の産生が約1/2に低下していた。同種異系T細胞刺激後TBP-2欠損マウス由来骨髄樹状細胞からのIL-12産生は野生型マウス由来骨髄樹状細胞と比較して低下していた。さらにTBP-2欠損マウス由来樹状細胞と共培養した同種異系T細胞からのIFN- γ ,IL-4産生は低下しており、その増殖は抑制されていた。マウスの個体レベルの比較では、TBP-2欠損マウスでは遅延性過敏反応の応答が野生型マウスに比べて低下していた。
以上の結果から、TBP-2欠損マウス由来樹状細胞は野生型と比較してT細胞の活性化誘導能が抑制されていることが明らかになり、TBP-2は樹状細胞の機能を制御する重要な分子であることが示唆された。TBP-2は免疫応答におけるサイトカインシグナル伝達を制御する分子であることが考えられる。以上の研究は、樹状細胞の機能制御分子の解明に貢献しアレルギー・自己免疫疾患、感染症などの病態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20年4月25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