

氏 名	や 矢 じま のぶ ゆき 島 伸 之
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2839 号
学位授与の日付	平 成 16 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	理 学 研 究 科 生 物 科 学 専 攻
学位論文題目	加齢に伴う胸腺の生理的退縮には胸腺上皮細胞上に発現する Fas が関与する
論文調査委員	(主 査) 教 授 永 田 和 宏 教 授 森 和 俊 教 授 大 野 睦 人

論 文 内 容 の 要 旨

本学位論文「加齢に伴う胸腺の生理的退縮には胸腺上皮細胞上に発現する Fas が関与する」において申請者は、細胞にアポトーシスを誘導するデスレセプター Fas の遺伝子欠損マウス (FasKO マウス) では加齢に伴う胸腺の生理的退縮が阻害されていることをみだし、加齢に伴う胸腺の生理的退縮には、胸腺上皮細胞上に発現する Fas が重要な役割を担っていることを示した。

胸腺は中枢性リンパ組織のひとつであり、T リンパ球の分化、成熟の場である。哺乳類の胸腺は加齢とともに退縮していくが、加齢に伴う生理的退縮の分子機構は不明であった。Fas は腫瘍壊死因子受容体ファミリーに属し、Fas リガンドや抗 Fas 抗体の作用によって細胞にアポトーシスを誘導する分子である。Fas は末梢の免疫系において重要な生理的機能を担うことが示されているが、中枢の免疫組織における機能については証明されていない。

今回、申請者は加齢 FasKO マウスでは同月齢の野生型マウスと比較して胸腺の生理的退縮が阻害されていることを見出した。免疫組織学的解析とフローサイトメトリー解析から、加齢 FasKO マウス胸腺は、正常な分化段階にある T 細胞が存在し続けていることを示した。また、加齢 FasKO マウス胸腺の T 細胞受容体の遺伝子再構成にも異常がなく、T 細胞の分化や増殖に必須のサイトカイン IL-7 が高レベルに産生され続けていることも示した。さらに、胸腺上皮細胞を含む胸腺上皮細胞上にも胸腺 T 細胞と同程度に Fas が発現しており、*in vivo* で Fas を刺激することによって胸腺上皮細胞に Fas 依存的なアポトーシスを誘導できることを示した。また、マウスに抗 CD3 抗体を投与し、*in vivo* で胸腺 T 細胞の活性化を誘導すると、野生型マウス胸腺では胸腺 T 細胞と胸腺上皮細胞の両方にアポトーシスが誘導されたのに対し、FasKO マウス胸腺では胸腺 T 細胞のみにアポトーシスが観察されることを示した。この結果から、T 細胞受容体を介して活性化した胸腺 T 細胞が発現する Fas リガンドによって胸腺上皮細胞にアポトーシスが誘導されることが示された。次に、加齢に伴う胸腺の生理的退縮が胸腺 T 細胞と胸腺上皮細胞のどちらの細胞に発現している Fas によって制御されるのかを調べるために、FasKO マウスと野生型マウスの間で骨髓キメラマウスを作製し、解析を行った。その結果、FasKO 由来骨髓細胞を移植した野生型マウスでは、加齢にともなって胸腺の退縮が観察されたのに対し、野生型骨髓細胞を移植した FasKO マウス胸腺の退縮は阻害され、胸腺 T 細胞の分化も正常であることを明らかにした。以上の結果は、胸腺 T 細胞が活性化すると発現する Fas リガンドの作用によって、Fas を発現する胸腺上皮細胞にアポトーシスが誘導されることによって、加齢にともなう胸腺の生理的退縮が進行することを示すものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アポトーシスを誘導するレセプター分子 Fas は免疫系、特に末梢で活性化した T 細胞や B 細胞に高発現し、末梢における自己反応性免疫担当細胞の除去や免疫反応終了時における免疫担当細胞数の調節に重要な機能を果たしていることが明らかになっている。一方、胸腺等の中枢免疫組織において Fas が機能しているかという疑問に関しては、信頼するに足るデ

ータが示されてこなかった。今回、申請者は Fas 遺伝子欠損マウスを用いて、加齢に伴う胸腺の生理的退縮に Fas が重要な機能をはたしていることを示した。胸腺という中枢性免疫組織における Fas の重要な生理機能を初めて示したことは、高く評価できる。また、加齢にともなう胸腺が退縮していくことは、広く知られている事実であるが、その分子機構に関しては、様々な説が提出されている反面、その実態が明らかではなかった。今回の申請者による発見は、遺伝子破壊マウスを用いた解析から、その分子機構を明らかにしたものであり、加齢にともなう胸腺退縮の分子メカニズムを信頼性のあるデータとして示した点も高く評価できる。申請者は Fas ノックアウトマウスと野生型マウスの胸腺を免疫組織学的に比較し、加齢 Fas ノックアウトマウスの胸腺の構造は正常に保たれていることを示した。また、フローサイトメトリーを用いた解析および分子生物学的解析から、加齢 Fas ノックアウトマウス胸腺は正常な機能を保っていることも示した。申請者は胸腺ストローマ細胞上にも Fas が発現していることを見出し、*in vivo* において胸腺上皮細胞に Fas 依存的なアポトーシスが誘導できることを示した。さらに、抗 CD3 抗体のマウスへの投与によって、活性化した胸腺 T 細胞では Fas 非依存的に、胸腺上皮細胞では Fas 依存的にアポトーシスが誘導されることを示した。これら *in vivo* における詳細な解析は、実際の生体内での生理的現象を反映するものと考えられ、有意義な検証である。さらに申請者は、Fas ノックアウトマウスと野生型マウス間で骨髄キメラマウスを作製し、加齢に伴う胸腺の生理的退縮には胸腺 T 細胞ではなく胸腺上皮細胞上に発現する Fas によって制御されていることを示した。免疫担当細胞自身ではなくその支持細胞上の Fas によって免疫系の維持が制御されているという知見は新しい発見であり、非常に興味深いものである。本研究は、免疫系におけるアポトーシス研究に重要な位置を占めると考えられる。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。また、論文内容とそれに関連した試問の結果合格と認めた