

氏 名	ふじ 藤 田 よし 義 まさ 正
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2460 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 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	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes (レプチンによる T 細胞のストレス誘発アポトーシスの抑制)
論文調査委員	(主 査) 教 授 坂 口 志 文 教 授 内 山 卓 教 授 三 森 経 世

論 文 内 容 の 要 旨

栄養状態と免疫系とは密接に関連していることが知られており、低栄養状態では著明な免疫不全となり、感染症や悪性腫瘍の有意な増加をもたらすとされているが、その機序についてはいまだ解明されていない。近年、単なる脂肪の貯蔵臓器と考えられていた脂肪細胞から TNF, PAI-1, adiponectin 等の多数の生理活性物質が産生されていることが発見され、脂肪組織による免疫系への調節機能が考えられるようになってきた。1994年フリードマンらは遺伝性肥満マウス (*ob/ob* マウス) のポジショナルクローニングにより肥満遺伝子産物 (レプチン) を単離同定した。レプチンは肥満によって増加し、るいそうで減少するが、現在のところレプチンは視床下部でレプチン受容体に結合して満腹中枢を刺激することによって食欲を抑制し、また末梢ではエネルギー産生を亢進させ、体重を減少させると考えられている。その一方で、レプチン受容体は末梢血 T 細胞や造血幹細胞にも発現が認められており、レプチンが免疫系に影響を与えていることは十分に考えられる。従って、本研究では低栄養下における免疫能の低下についてレプチンに注目して検討を行った。

まず C57BL/6J マウスの脾臓、胸腺、骨髓にレプチン受容体の発現を確認した。次に、マウスを絶食状態においたところ、脾細胞と胸腺細胞の減少を認めたが、絶食中にレプチンを投与することによって細胞数の減少は抑制された。絶食に伴うリンパ球減少については絶食ストレスによるステロイドホルモンの増加によるものとされている。マウスにステロイド投与を行うと、絶食時と同様にリンパ球の減少を認めたが、ステロイドと同時にレプチンを投与することによってやはりリンパ球減少が抑制された。フローサイトメトリーで胸腺細胞の表面抗原の変化を検索すると、絶食、ステロイド投与ともに特に CD4⁺ CD8⁺ T 細胞の減少が著明であったが、レプチン投与によって CD4⁺ CD8⁺ T 細胞の回復がみられた。レプチン受容体欠損マウス (*db/db* マウス) ではレプチン投与によって T 細胞の回復を認めなかったため、これはレプチン受容体を介する作用と考えられた。またレプチントランスジェニックマウスではステロイド投与によるリンパ球減少に対して抵抗性であった。ステロイド投与したマウスの胸腺細胞は DNA ラダーがみられアポトーシスに陥っていたが、レプチンを同時に投与するとラダーは認められず、アポトーシスが抑制されていることが示された。

in vitro においても、レプチンは T cell hybridoma に対するステロイド誘発アポトーシスを抑制した。またレプチンによって T cell hybridoma, 胸腺細胞, 脾細胞の bcl-xL の発現増加を認め、bcl-xL がレプチンの抗アポトーシス作用に関与している関与している可能性が示唆された。

本研究によって、栄養不良状態においては、ストレスによるステロイドホルモンの増加とレプチンの減少によってリンパ球のアポトーシスが誘発され、リンパ球の減少を来し、免疫不全につながることを示された。さらに今後の進展によっては、るいそう疾患や免疫不全状態に対するレプチンによる免疫機能の回復の可能性や、自己免疫疾患に対する抗レプチン療法の可能性が提示された。

論文審査の結果の要旨

栄養状態と免疫系とは密接に関連しており、低栄養状態では著明な免疫不全を来すことが知られている。脂肪細胞から分泌される生理活性物質の一つであるレプチンは主に視床下部レプチン受容体に結合して満腹中枢を刺激することによって食欲を抑制し、体重を減少させると考えられている。その一方で、レプチン受容体は末梢血 T 細胞や造血幹細胞にも発現が認められており、レプチンが免疫系に影響を与えていることは十分に考えられる。従って、本研究では低栄養下における免疫能の低下についてレプチンに注目して検討を行った。

まず C57BL/6J マウスの脾臓、胸腺、骨髄にレプチン受容体の発現を確認した。次に、マウスを絶食状態においたところ、脾細胞と胸腺細胞の減少を認めたが、これは絶食中にレプチンを投与することによって抑制された。絶食に伴うリンパ球減少は絶食ストレスによるステロイドホルモンの増加によるものとされている。マウスにステロイド投与を行うと、絶食時と同様にリンパ球の減少を認めたが、ステロイドと同時にレプチンを投与することによってやはりリンパ球減少が抑制された。胸腺では絶食、ステロイド投与ともに特に $CD4^{+} CD8^{+}$ T 細胞の減少が著明であったが、レプチンの投与によって $CD4^{+} CD8^{+}$ T 細胞の回復がみられた。ステロイド投与により胸腺細胞は DNA ラダーを認めたが、レプチンを同時に投与するとラダーは著明に減少し、アポトーシスが抑制されていることが示された。in vitro においても、レプチンは T cell hybridoma に対するステロイド誘発アポトーシスを抑制した。またレプチンによって T cell hybridoma, 胸腺細胞, 脾細胞の bcl-xL の発現増加を認め、bcl-xL がレプチンの抗アポトーシス作用に関与している可能性が示唆された。

以上の研究はレプチンの免疫系に対する影響の解明に貢献し、内分泌代謝系と免疫系との関連における新たな展開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、本学位投与申請者は、平成14年2月4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。