

氏 名	にしむらひろゆき 西村泰行
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 1867 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 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	Developmentally regulated expression of the PD-1 protein on the surface of double-negative (CD4-CD8-) thymocytes (CD4-CD8-胸腺細胞表面における PD-1 蛋白の分化調節性発現)
論文調査委員	(主 査) 教 授 西 川 伸 一 教 授 桂 義 元 教 授 今 村 貞 夫

論 文 内 容 の 要 旨

PD-1 は、細胞死刺激後の T 細胞ハイブリドーマよりサブトラクティブ法にて単離された。免疫グロブリン遺伝子ファミリーに属する膜蛋白質である。胸腺細胞は、表面マーカーである CD4 と CD8 を用いると、CD4-CD8- から CD4+CD8+ を経て、成熟 CD4+CD8- または CD4-CD8+ 胸腺細胞に分化する。PD-1 に対するモノクローナル抗体の作製によって、PD-1 の胸腺細胞における分布を明らかにした。PD-1 の発現は全胸腺細胞の 3-5% に認められた。サブポピュレーションを調べると、CD4+CD8+ 胸腺細胞には、3% までの発現しか認められなかった。ところが未熟 CD4-CD8- 胸腺細胞には、50% 程度の発現を認め、PD-1 の発現レベルは、高、低、ゼロの 3 レベルが存在した。CD4-CD8- 胸腺細胞の分化マーカーである CD25 (interleukin 2 受容体 α 鎖) と CD44 (pgp1) を使ってさらに詳細に PD-1 の発現を調べたところ、CD4-CD8- 胸腺細胞のうち、T 細胞受容体ベーター鎖再構成中の CD25+CD44- に、低発現を認め、最も成熟した CD25-CD44- 分画に高発現も認めた。この分画は、T 細胞受容体ベーター鎖再構成後に、CD25+CD44- 分画より分化したステージである。この現象は、T 細胞受容体ベーター鎖再構成後のシグナルを模倣するとされる抗 CD3 抗体を腹腔内投与する事により増強され、大多数の CD25+CD44- 胸腺細胞は、CD25-CD44- 細胞に分化し、PD-1 の発現は、高レベルまで誘導された。このことにより、PD-1 の発現は、CD25+CD44- ステージ後の分化に伴うことを確認した。

さらに、容易に PD-1 の発現を解析するため、T 細胞受容体ベーター鎖再構成ができない RAG2-/- マウスを用いたところ、PD-1 の発現は低レベルしか認められなかった。ところが、T 細胞受容体ベーター鎖再構成後のシグナルを模倣するとされる抗 CD3 抗体腹腔内投与を RAG2-/- マウスに施行すると、PAG2-/- マウスにおいても、大多数の CD25+CD44- 胸腺細胞は、CD25-CD44- 細胞に分化し、PD-1 の発現は、高レベルまで誘導された。その後、CD4+CD8+ 胸腺細胞にまで分化すると PD-1 の発現は消失した。RAG2-/- マウスにおいても、正常マウスと同様の結論を得た。

T 細胞の個体発生において、PD-1 の発現を調べたところ、CD4+CD8+ 胸腺細胞が有意に出現する胎

生18—19日において、CD4—CD8—およびCD4+CD8+までの中間細胞であるCD4—CD8+の分画にPD-1の高レベル発現を認めた。

以上のことより、胸腺内のPD-1の発現は、CD4—CD8—からCD4+CD8+のステージに分化するときに発現することが示された。

論文審査の結果の要旨

PD-1蛋白は、免疫グロブリンファミリーに属するTリンパ球膜表面抗原であり、その細胞質内には、免疫反応を負に制御するとされる抑制モチーフ（ITIM）を持つ。このことは、PD-1がある種の免疫反応においての何らかの制御に、また、リンパ球の分化に対する制御に関する事を示唆している。

この論文においては、胸腺細胞の分化において、PD-1が、如何なる機能をしているかを検討するため、PD-1抗原の発現を胸腺細胞の分化段階について詳細に調べた。その結果、PD-1の発現は、未熟胸腺細胞であるCD4—CD8—細胞が、CD4+CD8+細胞に分化増殖する際に認められることが、明らかになった。特に、この発現が、T細胞受容体ベーター鎖の再構成後の分化シグナルによって誘導されることがわかった。これらのことは、PD-1が胸腺細胞の分化増殖に対して、何らかの制御に関与しており、特に、Tリンパ球受容体の多様性を作り出す基盤となっていることを示唆したものであり、リンパ球分化の解明に貢献したと考えられる。

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9年1月28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。