

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	吉 岡 弓 子
論文題目	Differential effects of inhibition of bone morphogenetic protein (BMP) signalling on T-cell activation and differentiation (骨形成因子シグナル伝達経路の障害は T 細胞活性化及び分化に特異的な効果をもたらす)		
(論文内容の要旨)			
T 細胞は胸腺で持続的に産生され、末梢リンパ系でさらに成熟・分化する。その過程は十分に明らかにされていないが、胚形成と同様のメカニズムが作用し種々のモルフォゲンが作用している可能性があると考えられる。骨形成蛋白 (BMP) は TGF-β スーパーファミリーに属する蛋白であり、種々の器官における形成や細胞分化に関与することが知られている。胸腺には BMP やその細胞外拮抗物質である Noggin、Chordin が発現しており、胸腺 T 細胞の分化に重要な働きを持つことが報告されている。しかし BMP には 20 種類以上のサブユニットが存在し、さらに細胞内外に BMP シグナル伝達を阻害する物質が存在するため、BMP とそのレセプターの生理的役割を解析することは困難であった。本論文では 1 型 BMP レセプターのキナーゼを阻害する低分子阻害剤である Dorsomorphin を用いた解析により、末梢 CD4 陽性 T 細胞の活性化と分化における BMP シグナル伝達の役割を検討した。 Dorsomorphin をマウス末梢 T 細胞および Jurkat 細胞に添加すると、BMP シグナルの直接の下流である SMAD1/5/8 のリン酸化が用量依存性に抑制された。この結果は T 細胞内に元来 BMP シグナル伝達が存在することを示している。 次に Dorsomorphin による BMP-SMAD シグナル伝達阻害によって起こる T 細胞の機能の変化を検討した。T 細胞受容体 (TCR) 刺激をした Jurkat 細胞およびマウス CD4 陽性 T 細胞に Dorsomorphin を添加すると、高用量 Dorsomorphin 投与下では T 細胞の増殖能は用量依存性に抑制される一方、低用量 Dorsomorphin 投与下では僅かに細胞増殖が促進されていた。 高用量Dorsomorphin投与下での増殖抑制のメカニズムを検討したところ、T 細胞内ではサイクリン依存性キナーゼ (CDK 2) を阻害するp27^{kip1}が増加しており、細胞周期解析にてG1 期からS期への移行が抑制されていた。 次に in vitro における T 細胞の分化に与える影響を検討したところ、Dorsomorphin により Th17 細胞と誘導性制御性 T 細胞の分化は顕著に抑制される一方、Th2 細胞への分化は比較的保たれていた。 T細胞活性化の重要なメカニズムであるインターロイキン 2(IL-2)の産生について検討したところ、Jurkat 細胞およびマウス CD4 陽性 T 細胞における IL-2 の産生は Dorsomorphin 用量依存性に抑制された。また、低濃度 Dorsomorphin 投与下では多相性変化を示した。このことは BMP2 を Jurkat 細胞に添加した際に低濃度で T 細胞の IL-2 産生を促進し、中程度濃度で抑制するが、高濃度で再び促進するという多相的な IL-2 産生変化を示す現象と一致していた。また Noggin は Jurkat 細胞の IL-2 産生を抑制した。以上より、BMP-SMAD シグナル伝達は IL-2 転写を調節しており、またそのシグナル伝達には複雑なフィードバック機構の存在が示唆される。 AML1/RUNX1 は IL-2 転写を制御する転写因子の一つであるが、BMP 添加によ			

り T 細胞における RUNX1 のリン酸化は促進され、反対に Dorsomorphin 添加により抑制された。BMP シグナル伝達は T 細胞において RUNX1 を介して IL-2 転写を調節していると考えられる。 本論文では、Dorsomorphin および Noggin を用いた多角的解析により T 細胞の活性化と分化における BMP シグナル伝達の生理的役割を明らかにした。 （論文審査の結果の要旨） 本研究は末梢 T 細胞の活性化と分化における BMP シグナルの生理的役割について、BMP レセプターのキナーゼ阻害剤である Dorsomorphin および BMP 拮抗蛋白である Noggin を用いて多角的に解析したものである。 骨形成蛋白（BMP）は TGF-β スーパーファミリーの一つであり、生体内の様々な器官や細胞の分化、発達に関与する。BMP シグナルは胸腺リンパ球の分化に作用する可能性が示唆されているが、BMP シグナルの末梢リンパ球分化への関与についてその詳細やメカニズムは解明されていない。本論文では主に低分子阻害剤 Dorsomorphin を用いて末梢 T 細胞における BMP シグナル伝達の役割を検討した。Dorsomorphin 添加により、T 細胞の活性化が抑制され、G1/S 期移行の障害による細胞増殖抑制を認め、ヘルパー T 細胞分化の抑制が認められた。このことから BMP シグナルは T 細胞の活性化、増殖、分化に関与する可能性が示唆された。また活性化 T 細胞の IL-2 産生において BMP は亢進に働くが、BMP 拮抗蛋白である Noggin および Dorsomorphin では抑制された。そのメカニズムとして BMP シグナルは転写因子 RUNX1 を介して T 細胞の IL-2 産生を調節していると考えられた。 以上の研究は末梢リンパ球の機能や分化における BMP シグナルの作用の解明に貢献し生体内の免疫応答を調節する機構の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 2 4 年 2 月 6 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			