

氏 名	にし おか とも ひさ 西 岡 朋 尚
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3027 号
学位授与の日付	平 成 19 年 1 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	医 学 研 究 科 病 理 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ T cells and CD4 ⁺ CD25 ⁻ Foxp3 ⁺ T cells in aged mice (老齡マウスにおける CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ T 細胞と CD4 ⁺ CD25 ⁻ Foxp3 ⁺ T 細胞に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 清 水 章 教 授 生 田 宏 一 教 授 湊 長 博

論 文 内 容 の 要 旨

(目的) 老化機構の解明は、高齢化社会の到来に伴い、現代医学・生命科学の重要な研究課題である。ウイルスなどの感染症に対する生体防御において、免疫機能は加齢に伴い著しく低下する。その原因として、加齢に伴う T 細胞免疫応答性の低下、また加齢に伴う胸腺の萎縮による T 細胞供給の減少が考えられる。本研究では、老齡マウスを用いて、CD4⁺T 細胞亜集団の機能変化を解析し、免疫系の老化機構の解明を目的とした。

(方法) 正常若齡マウス(2ヶ月齢)において、CD25分子(IL-2レセプター α 鎖)を発現する CD25⁺CD4⁺T 細胞は、正常動物末梢 CD4⁺T 細胞の約10%を占め、免疫反応一般を抑制的に制御する「制御性 T 細胞」であり、CD25⁻CD4⁺T 細胞はヘルパー活性を有する「エフェクター T 細胞」である。制御性 T 細胞は、転写因子 Foxp3 を特異的に発現している。本研究では、C57BL/6 系統の老齡マウス(24ヶ月齢)におけるこれら CD4⁺T 細胞亜集団の機能変化を試験管内で検討した。また、Rhodamine-123 (R123) による染色性に基づき、CD4⁺T 細胞をさらに亜集団に分け、その機能を検討した。

(結果と考察) 若齡マウスでは、ほぼすべての CD25⁺CD4⁺T 細胞が、制御性 T 細胞特異的に発現する転写因子 Foxp3 を発現している。しなしながら、老齡マウスでは、CD25⁺CD4⁺T 細胞の中に、Foxp3 を発現しない T 細胞が多く存在した。これらは、Foxp3 を発現しない CD25⁻CD4⁺T 細胞由来の活性化 T 細胞であった。また、機能的に、老齡 Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺T 細胞は若齡 Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺T 細胞と同様にアナジー(抗原に対する増殖不応答)状態にあり、かつ同等の免疫抑制活性を有していた。その一方で、老齡 CD25⁻CD4⁺T 細胞は、顕著な低応答性を示した。R123 を指標に、老齡 CD25⁻CD4⁺T 細胞中の応答性細胞・不応答性細胞を分別し機能を検索したところ、全ての老齡 CD25⁻CD4⁺T 細胞が低応答性に陥るわけではなく、応答性を維持する細胞亜集団も存在していた。さらに、不応答性を呈する老齡 CD25⁻CD4⁺T 細胞中に、Foxp3 を発現する細胞亜集団が出現することを見出した。即ち、老齡 CD4⁺T 細胞は、制御性 CD4⁺T 細胞としての Foxp3⁺CD4⁺T 細胞、若齡 CD25⁻CD4⁺T 細胞応答性と同等な応答性を維持する Foxp3⁺R123^{high}CD4⁺T 細胞、および著しく低応答性に陥った Foxp3⁺R123^{low}CD4⁺T 細胞の三者に分別することができた。本結果は、老化による T 細胞機能低下の一因を明らかにしたものと考ええる。今後、制御性 T 細胞の制御機構のみならず、Foxp3⁺R123^{low}CD4⁺T 細胞の低応答性の分子機構を明らかにできれば、高齢者の免疫機能維持法の開発に寄与すると考える。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

感染症等に対する生体防御において、免疫機能は加齢に伴い著しく低下する。本論文では、免疫系の老化機構を解明するため、様々な月齢マウスを用い、加齢に伴う CD4⁺T 細胞亜集団の構成、機能変化を解析した。その結果、制御性 T 細胞に特異的転写因子 Foxp3 の発現の有無、IL-2レセプター α 鎖(CD25)の発現程度、R123色素の排出能によって、老齡 CD4⁺T 細胞を、Foxp3⁺CD4⁺T 細胞、Foxp3⁺R123^{low}CD4⁺T 細胞、および Foxp3⁺R123^{high}CD4⁺T 細胞の3群に区別できること

を示した。Foxp3⁺CD4⁺制御性 T 細胞の試験管内抑制機能は若齢マウスと同等であったが、その数は24ヶ月齢マウスで2ヶ月齢マウスの約2倍に増加していた。Foxp3⁻R123^{low}CD4⁺T 細胞は、試験管内 T 細胞刺激に低応答であり、加齢に伴い著しく増加していた。逆に、Foxp3⁻R123^{high}CD4⁺T 細胞は、若齢 T 細胞と同等な応答性を維持するが、加齢に伴い1/3以下に減少していた。以上の結果、加齢による CD4T 細胞機能の低下は、全ての CD4T 細胞が低応答性に陥るのではなく、制御性 T 細胞の増加、低応答性 T 細胞亜集団の増加、正常応答性を有する T 細胞亜集団の減少によると考えられた。以上の研究は、老化に伴う T 細胞機能不全の解明に貢献し、老化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、本学位申請者は、平成18年11月13日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。