京都大学	博士（医　学）	氏　名	赤　松　拓　司
論文題目	Human TSLP directly enhances expansion of CD8+ T cells （ヒト TSLP は CD8+ T 細胞の増殖を直接的に促進する）		

（論文内容の要旨）

【背景】thymic stromal lyphopoietin (TSLP)は IL-7 類似のサイトカインであり、その機能的レセプターは TSLPR 鎖と IL-7Rα鎖により構成されている。ヒト TSLP は、胸腺や粘膜関連リンパ組織の上皮で発現し、TSLPR 鎖と IL-7Rα鎖を発現した骨髄系樹状細胞（dendritic cell: DC）の活性化を介して、T 細胞の増殖や分化に関与する。さらに最近ヒト TSLP は、CD4 陽性 T 細胞に対して DC を介し間接的に作用するのみならず直接的に作用し、増殖を促進することが示された。naiveCD4 陽性 T 細胞は、TSLPR 鎖は発現せず IL-7Rα鎖のみ発現するが、抗 CD3 抗体＋抗 CD28 抗体刺激にて活性化されると、TSLPR 鎖を発現し、TSLP により増殖が増強される。一方、CD8 陽性 T 細胞では、TSLPR 鎖発現が誘導されるのか、また TSLP が直接的に作用しうるかどうかは明らかではない。

【目的】TCR 刺激にて活性化されたヒト CD8 陽性 T 細胞が、TSLPR 鎖を発現しうるかを検証し、さらに活性化し TSLPR 鎖を発現した CD8 陽性 T 細胞に対して、TSLP が直接的に作用し、CD8 陽性 T 細胞の増殖を増強しうるのか検証した。

【方法】ヒト末梢血から精製した CD8 陽性 T 細胞を、TCR 刺激下に培養し、TSLPR を発現しうるか、その動態を含め解析した。また TCR 刺激を加えた CD8 陽性 T 細胞に、TSLP を加えて培養し、その増殖および表現型に対する影響を解析した。さらに、DC との共培養による、抗原特異的な CD8 陽性 T 細胞の増殖系を用いて、TSLP による抗原特異的な CD8 陽性 T 細胞の増殖への影響を解析した。

【結果】ヒト末梢血から精製した naïve な CD8 陽性 T 細胞は、TSLPR 鎖を発現していないが、抗 CD3 抗体＋抗 CD28 抗体にて刺激すると、TSLPR 鎖の発現が誘導され、さらに TSLP はその増殖を直接的に促進することが示された。さらに、サイトメガロウィルス（CMV）特異的 pp65 ペプチドで刺激した単球由来樹状細胞を用いた、抗原特異的 DC-CD8 陽性 T 細胞共培養系での培養では、IL-2 が、CMV 特異的、CMV 非特異的双方の CD8 陽性 T 細胞の増殖を促進するのに対して、TSLP は、CMV 特異的 CD8 陽性 T 細胞の増殖を選択的に促進した。

【結論】これらの結果は、ヒト CD8 陽性 T 細胞が、TCR 刺激にて TSLPR 鎖を発現し、TSLP 刺激にて直接的に増殖が促進されることを示している。抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の増殖に対して、TSLP が直接的および間接的に関与できることは、癌免疫治療において増殖が難しいことが知られる癌抗原特異的 CD8T 細胞の増殖誘導に、TSLP が有用である可能性を示唆している。

（論文審査の結果の要旨）

IL-7 類似のサイトカイン thymic stromal lyphopoietin (TSLP)の機能的レセプターは、TSLPR 鎖と IL-7Rα鎖により構成されている。この機能的レセプターを発現したヒト骨髄系樹状細胞は、TSLP によって活性化され、CD4 陽性、CD8 陽性 T 細胞の増殖と分化を誘導する。一方、T 細胞受容体刺激を受けた CD4 陽性 T 細胞において、TSLPR 鎖の発現が誘導され、TSLP によって直接的にその増殖が促進されることが明らかとなった。しかし、CD8 陽性 T 細胞において、TSLPR 鎖の発現が誘導されるのか、また TSLP が直接的に作用しうるのかはか明らかではない。そこで申請者は、ヒト TSLP の CD8 陽性 T 細胞での役割を検証した。

ヒト末梢血から精製した CD8 陽性 T 細胞は、TSLPR 鎖を発現していないが、抗 CD3 抗体＋抗 CD28 抗体にて刺激すると、TSLPR 鎖の発現が誘導された。そして、機能的な TSLP レセプターを発現した活性化 CD8 陽性 T 細胞は、TSLP によって、直接その増殖が促進され、増殖した CD8 陽性 T 細胞は interferon-γを産生する細胞障害性 T 細胞に分化した。さらに、サイトメガロウィルス（CMV）特異的 pp65 ペプチドで刺激した単球由来樹状細胞を用いた、樹状細胞との共培養による抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞増殖誘導では、IL-2 が、CMV 特異的、CMV 非特異的双方の CD8 陽性 T 細胞の増殖を促進するのに対して、TSLP は、CMV 特異的 CD8 陽性 T 細胞の増殖をより選択的に促進した。

以上の研究は、TSLP による CD8 陽性 T 細胞の直接作用の解明に貢献し、広く癌免疫療法の開発に向けた TSLP による免疫調節機構に関する理解を深めるの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 22 年 2 月 3 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