

論文内容の要旨

申請者氏名 飯田隆治

生体防御機構としての「免疫」は、異物を攻撃する細胞（エフェクターT細胞）とその反応を抑制する細胞（抑制性T細胞）間のバランスにより成り立っている。近年、後者の抑制性T細胞は、CD4T細胞分画中において恒常的にCD25(IL-2受容体 α 鎖)を発現する細胞(CD4⁺CD25⁺T細胞)であることが明らかにされてきた。CD4⁺CD25⁺T細胞はエフェクターT細胞の一つCD4⁺CD25⁻T細胞の活性化を抑制する能力がある。申請者らは、これらCD4T細胞亜集団の加齢に伴う機能変化を解析する過程で、上記CD4⁺CD25⁺T細胞は老齢時においてもその抑制機能を維持していること、一方CD4⁺CD25⁻T細胞は加齢に伴い単に低応答状態に陥るのみならず、正常な応答性を示すT細胞(若齢CD4⁺CD25⁻T細胞)の活性化を抑制する活性を獲得することを報告してきた。しかしながら、老齢時に出現するこのような免疫抑制性CD4T細胞の抑制機能制御の分子基盤は未だ不明である。本研究は、申請者らが老齢CD4⁺CD25⁺T細胞の抑制機能を解除する抗体を樹立し、その抗体の抑制解除機構について解析を行ったものである。

まず、申請者らは抑制能を示す老齢マウス由来CD4⁺CD25⁺T細胞をラットに免疫することにより、*In vitro*において老齢CD4⁺CD25⁺細胞の抑制能を解除できる2種類の単クローン抗体(59.32, I.11)を樹立した。両抗体の認識分子を同定したところ、これらは共にCD45分子(受容体型チロシンホスファターゼ)を認識していることが明らかになった。CD45分子は選択的スプライシングにより様々なアイソフォームを形成する。両抗体の認識領域はすべてのアイソフォームに共通する領域であった。既存の抗CD45抗体には老齢CD4⁺CD25⁺T細胞の抑制機能を解除する作用はなく、59.32抗体およびI.11抗体は他の抗体とは異なる領域を認識していた。また、59.32抗体およびI.11抗体で認識される領域を介したCD45分子の架橋構造が抑制機能解除に必要であることを明らかにした。両抗体は、老齢CD4⁺CD25⁺T細胞のみならず、若齢時に存在する抑制性CD4⁺CD25⁺T細胞の抑制能をも阻害した。抑制機能解除には、これら抗体が抑制性T細胞に作用することが必要である一方で、抑制される側の細胞(若齢CD4⁺CD25⁻T細胞)にも作用し、その反応性を促進する一面も示した。更に両抗体は、CD45ホスファターゼの標的であるLCKの活性化を促進し、JAKの脱リン酸化を促進していた。以上の結果より、両抗体はCD45分子のホスファターゼ活性を増強し、若齢CD4⁺CD25⁻T細胞の細胞増殖を増強するアゴニスティック抗体であることが明らかとなった。

CD45分子は、これまでCD4T細胞の活性化に関与している分子として理解されていた。しかし今回、抑制性CD4T細胞の機能制御にも関わっていること、CD45ホスファターゼを活性化するアゴニスティック抗体はその抑制機能を解除することを明らかにした。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 飯田隆治

生体防御機構を担う免疫は、様々な細胞群から成り立っている。その中の CD4T 細胞は CD25 (IL-2 受容体 α 鎖) マーカーを用いてさらに機能的亜集団に分類される。このうち、恒常的に CD25 を発現する細胞 (CD4⁺CD25⁺T 細胞) はエフェクター T 細胞の一つである CD4⁺CD25⁻T 細胞の活性化を抑制する活性を呈している。申請者らは、これら CD4T 細胞の加齢変化を解析する過程で、上記 CD4⁺CD25⁺T 細胞は老齢時においてもその抑制機能を維持していること、一方 CD4⁺CD25⁻T 細胞は、加齢に従って著しい低応答状態に陥ること、および正常な応答性を示す T 細胞 (若齢 CD4⁺CD25⁻T 細胞) の活性化を抑制する免疫抑制機能を獲得していることを報告してきた。しかしながら、老齢時に出現するこのような免疫抑制性 CD4T 細胞の抑制機能制御の分子基盤は未だ不明である。そこで、申請者は老齢 CD4⁺CD25⁺T 細胞の抑制機能を解除する抗体を樹立し、その抗体の抑制解除機構について解析を行った。

申請者は 2 種類の単クローン抗体 (59.32, I.11) を樹立し、両抗体の認識分子を同定したところ、これらは共に CD45 分子 (受容体型チロシンホスファターゼ) であることが明らかになった。CD45 分子はその細胞外領域の選択的スプライシングにより多様なアイソフォームを形成するが、両抗体の認識部位はすべてのアイソフォームに共通する領域であった。既存の抗 CD45 抗体には老齢 CD4⁺CD25⁺T 細胞の抑制機能を解除する作用はなく、59.32 抗体および I.11 抗体の認識部位とは異なっていた。また、59.32 抗体および I.11 抗体に認識される領域を介した CD45 分子の架橋構造が抑制機能解除に必要であることが示された。59.32 抗体および I.11 抗体は、老齢 CD4⁺CD25⁺T 細胞のみならず、若齢時に存在する抑制性細胞亜集団 (CD4⁺CD25⁺T 細胞) の抑制能をも阻害した。また、抑制機能解除にはこれら抗体が抑制性 T 細胞に作用することが必要であった。その一方で、両抗体は抑制される側の細胞 (若齢 CD4⁺CD25⁻T 細胞) にも作用し、その反応性を増強する一面も明らかになった。更に両抗体は、CD45 ホスファターゼの標的である LCK の活性化を促進し、JAK の脱リン酸化を促進していることから、CD45 分子のホスファターゼ活性を増強することが明らかとなった。

以上のように、本論文は CD45 分子が免疫抑制性 CD4T 細胞の抑制機能制御に関与していること、CD45 ホスファターゼを制御することにより免疫応答を活性化させる手法を発見したことは学術上貢献することが少なくない。また、CD45 のアゴニスティック抗体による免疫応答の活性化は腫瘍や感染症に対する免疫応答を強化する手法および老齢時の低応答性を改善する手法の開発につながると期待される。よって審査委員一同は、本論文が博士 (バイオサイエンス) の学位論文として価値あるものと認めた。