

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 日 柳 章 彦

本論文は、免疫系におけるTGF- β スーパーファミリーの働きを明確にすることを目的とし、OVA抗原刺激／経口トレランスの系を用いて、主要TGF- β 関連遺伝子を定量的RT-PCR法にて解析したものである。

まず、第1章において、TGF- β 1/- β 2/- β 3、BMP-2/-4/-7、それぞれに対応するレセプターとしてはT β R-I (ALK5)とT β R-II、BMPR-IA (ALK3)、BMPR-IA (ALK-6)、ActR-IA (ALK2)とActR-II、ActR-II B、そして結合タンパクとしては、Follistatin、Noggin、Chordinなど、現在明らかとなっている主要なTGF- β 関連遺伝子について、免疫担当細胞でのmRNA発現をRT-PCR法により確認した。その結果、マウス脾臓由来のB細胞、T細胞においてBMP-2/-7、レセプターのBMPR-IA (ALK3)、ActR-IA (ALK2)とActR-II、ActR-II B、そして結合タンパクとしては、Follistatin、Noggin、Chordinの発現が確認された。現在までに、BMPの免疫担当細胞における機能は知られておらず、骨形成や腹側中胚葉誘導、神経管の負の制御、アポトーシスなどの多彩な機能をもつBMPの新たな免疫学的機能の存在が示唆された。

第2章では、免疫系が活性化を受けた状態、つまり卵白由来のタンパクであるオボアルブミン (OVA) による抗原刺激を受けた状態で、各リンパ球サブセットに発現するTGF- β 1およびBMP-2/-7、そのレセプターおよび結合タンパクのmRNA量の変化を、定量的RT-PCR法を用いて、定量解析を行った。リガンドであるTGF- β 1にはOVA免疫による変化は認められなかったが、TGF- β レセプター (I型/II型) のmRNAレベルの減少が確認された。また、BMPの結果では、主にCD4⁺T細胞にBMPs、BMPレセプターおよびBMP結合タンパクの強い発現が確認され、OVA免疫により明らかにBMP-2/-7 mRNAの発現量が増加しており、特にBMP-2の増加は著しいものであった。そしてBMPレセプターであるALK-2とActR-II BもOVA免疫により、著しいmRNA発現量の増加が認められた。またBMPの結合タンパクであるFollistatinとChordinのmRNA発現はOVA免疫によりわずかな減少傾向が確認された。このことから、BMP-2/-7、特にBMP-2がリンパ球の免疫応答時のCD4⁺T細胞活性化に関与している可能性が示唆された。

第3章では、主にTGF- β 1の抗原特異的免疫抑制状態を誘導する「経口トレランス」の実験系を用い、TGF- β 1の免疫抑制機能を、リガンド、レセプターのmRNAレベルを定量的RT-PCR法を用いることにより解析した。リガンドのTGF- β 1 mRNAは、経口トレランス誘導による変化は認められなかったが、TGF- β レセプター (I型/II型) のmRNAレベルに、機能抑制 (経口トレランス) 誘導により、有意な増加が確認された。

総括では、TGF- β 1レセプターのダウンレギュレーションにより、抗原特異的な免疫応答にブレーキがかからず、速やかな抗体産生が起こり、そしてTGF- β 1レセプターのアップレギュレーションにより、抗原特異的な免疫抑制が誘導されるという仮説を想定した。

本論文によって、BMPの新たな免疫系での機能の可能性が示唆された。そして、TGF- β の炎症抑制作用にTGF- β のレセプターによる調節機構の可能性が示唆された。TGF- β スーパーファミリーのカタログ化により、TGF- β スーパーファミリーの免疫機能を明確にただけではなく、「経口トレランス」を利用した抗原特異的な免疫抑制の応用に重要な基礎的知見を与えた。よって、審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。