

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 安田 琢和

ケモカイン CCL21 および CCL19 は、2 次リンパ組織への T 細胞や樹状細胞の遊走に関与しており、両ケモカインを欠損する、*plt* 突然変異マウスでは、2 次リンパ組織における T 細胞と樹状細胞の減少および局在異常がみられるが、予想に反し、*in vivo* での T 細胞の抗原に対する反応性が増強し、しかも長期間持続することが報告されている。本論文は、この *plt* マウスにおける免疫後の T 細胞と樹状細胞の動態を解析し、*in vivo* T 細胞反応における増強機構の解析を試みたものである。

第一章では、*plt* マウスにおける T 細胞の活性化起因性細胞死についての検討がなされている。皮下免疫後の所属リンパ節において、野生型マウスが、免疫後 16 日目から 18 日目の間に T 細胞反応性が低下したのに対して、*plt* マウスでは 18 日目以降も高い反応性を持続したことが示されている。野生型マウスにおけるこの反応性の低下は、抑制性の細胞の出現によるのではないことが示されている。野生型、*plt* 両マウスの所属リンパ節中で、抗原に反応し増加した T 細胞の検出を行い、野生型マウスにおける反応性の低下は、この免疫によりいったん増加した T 細胞の減少によることを明らかにし、*plt* マウスでは、その T 細胞の減少がみられないことを示している。さらに、T 細胞の減少の機構として活性化起因性細胞死について解析を行い、免疫後、野生型マウスでは、活性化起因性細胞死を誘導された T 細胞の割合が増加し、一方の *plt* マウスでは低下していることを示した。また、活性化起因性細胞死の誘導に関与する分子、Fas および Fas ligand の T 細胞上での発現が、野生型マウスではどちらも免疫後に増加していたが、*plt* マウスでは Fas を発現する T 細胞が免疫によりわずかに増加し、Fas ligand を発現する T 細胞はむしろ減少していたことを示した。これにより、*plt* マウスで T 細胞の活性化起因性細胞死の誘導が少なく、抗原に対する反応性が持続したものと考察している。

第二章においては、樹状細胞が抗原提示という免疫反応の開始に重要な役割を担い、さらに *plt* マウスにおいて、T 細胞同様リンパ組織の T 細胞領域へ遊走できないことを考慮し、*plt* マウスにおける樹状細胞の役割について検討を行っている。皮下免疫後の

所属リンパ節において、*plt* マウスと野生型マウスとで、抗原を保持した樹状細胞の検出に成功し、その抗原を保持した樹状細胞が、野生型マウスでは、免疫後日を追うにつれ減少するのに対して、*plt* マウスでは、長期間存在していることを明らかにしている。また、その際の所属リンパ節でのアポトーシスを誘導された樹状細胞の割合が免疫前に比べ、野生型マウスでは増加していたのに対して、*plt* マウスでは同程度であったことを示した。このように、野生型マウスと異なる動態を示した *plt* マウスにおける樹状細胞が、T 細胞の長期にわたる反応の持続に影響を及ぼしているとする可能性について考察をしている。

第三章では、適切な T 細胞反応の制御には、正常なリンパ組織が重要であるとの仮説に基づき、野生型マウスのリンパ節を移植すると *plt* マウスにも T 細胞反応の制御の回復がみられるのかということについて検討を行っている。*plt* マウスへ移植した野生型マウスのリンパ節へは、移植後、一時的にリンパ球の流入が強くなり、移植リンパ節の重量が増加するが、すぐ後には重量は減少し、50 日後には、ほぼ一定値となることを見いだした。その移植リンパ節重量が一定となった後に、皮下へ免疫し、所属リンパ節での T 細胞反応性の測定を行っている。免疫後 30 日目には、野生型マウスのリンパ節を移植した *plt* マウスでも、野生型マウスにみられた T 細胞反応の制御がみられ、*plt* マウスのリンパ節を移植した *plt* マウスでは T 細胞反応の制御の回復はみられないことを示している。また、免疫後 9 日目には、野生型マウスのリンパ節を移植した *plt* マウスで、野生型マウスおよび *plt* マウスと同様な T 細胞反応性の上昇を認め、30 日後でみられた T 細胞反応性の低下が、移植操作によるものではないことを確認している。さらに免疫前後での、移植をした野生型マウスのリンパ節と、移植を受けた *plt* マウスの所属リンパ節に占める T 細胞の割合を調べ、移植リンパ節では T 細胞の割合が減少していたのに対し、*plt* マウスの所属リンパ節では、変化が認められないことから、T 細胞反応の制御は、*plt* マウス自身のリンパ節にてではなく、移植リンパ節にて行われたのであるということを示す結果を得ている。

以上、本研究は、*plt* マウスのケモカイン CCL21 および CCL19 の欠損により生じるリンパ組織内での T 細胞と樹状細胞の局在および相互作用の異常が影響を及ぼし、それにより、免疫後の T 細胞反応の増強と長期にわたる持続がもたらされたことを示した。本研究は、生体内で本来見られる T 細胞反応の制御メカニズムの解明に重要な貢献をなすと期待され、審査員一同は、博士（農学）の学位を授与するに十分な資格を有するとの合意に達した。