

[別紙1]

論文の内容の要旨

氏名 荒木 靖人

抗原特異的に免疫を制御する方法として、これまでに抗原特異的な T 細胞を移入する方法が開発されてきた。マウスの腫瘍モデルにおいては、腫瘍抗原特異的な CD8 陽性 T 細胞を移入することにより、腫瘍の排除にも成功した。これは、腫瘍抗原特異的な CD8 陽性 T 細胞が、腫瘍細胞に対して細胞傷害活性を示した結果である。このような抗原特異的な T 細胞の移入による治療法は、ウイルスに対する治療にも用いることが可能である。ウイルス抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞を再構築する事が出来れば、その T 細胞をウイルスに感染したマウスに移入する事により、感染ウイルスが排除できる事が期待されるからである。

本研究では、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) を用いて、ウイルス抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞を試験管内において機能的に再構築する事を目指した。以前に HIV エンベロープ蛋白 gp160 特異的な細胞傷害性 T 細胞の誘導が、マウスにおいて報告され、そのエピトープペプチドとして P18IIIB (RIQRGPGRAFVTIGK) が同定された。そこで HIV gp160 もしくは P18IIIB 抗原により刺激を行い、HIV 抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞を誘導した。その中から増殖しているクローンを、

単一細胞分離法と RT-PCR / SSCP 法の手法を用いて選び出し、T 細胞抗原受容体 (TCR) の塩基配列を同定した。同定した T 細胞抗原受容体を、レトロウイルスを用いてマウスの脾臓細胞に発現させ、その再構築した T 細胞が HIV 特異的に細胞傷害活性を有する事を証明した。

単一細胞分離法と、増殖しているクローンを解析する事ができる RT-PCR / SSCP 法の両者を組み合わせるという新たな手法を用いる事により、抗原特異的 T 細胞の TCR のクローニングを行うことができた。また、今回レトロウイルスによりマウス脾臓細胞を用いて T 細胞の再構築に成功したが、この手法を用いればヒトにおいても自己の脾臓細胞を取り出し、治療に用いる TCR を発現させ自分に戻すという細胞移入治療にも応用可能である。このような試験管内における抗原特異的 T 細胞の再構築は、ウイルス、腫瘍、自己免疫疾患などの分野において、T 細胞移入による抗原特異的な治療につながると考えられる。