

論文審査の結果の要旨

氏名 下茂 佑輔

制御性 T 細胞は自己免疫、感染免疫、アレルギー、移植免疫、腫瘍免疫など、免疫反応全般を抑制する能力を持つ。したがって、その分化や活性化機構が解明され、免疫抑制機能を人為的に促進あるいは抑制することができれば、様々な免疫疾患治療への応用に繋がる可能性がある。本研究は TRAF6 欠損マウスの解析を糸口として、制御性 T 細胞分化の分子機構の一端を解明した。以下に本研究で新たに得られた知見についてまとめる。

1. TRAF6 は末梢組織ではなく、制御性 T 細胞の胸腺内分化に必要である。
2. RANK と CD40 の下流で TRAF6 が機能することで誘導される Aire および組織特異的抗原を発現する胸腺髄質上皮細胞は、制御性 T 細胞分化に寄与するが必須ではない。
3. TRAF6 は胸腺細胞内で機能して制御性 T 細胞への分化を誘導する。
4. TRAF6 は胸腺細胞上に発現する TCR の下流でシグナルを制御する。
5. TRAF6 は TCR 刺激によって誘導される NF- κ B の迅速な活性化を誘導すると共に、Akt の活性化を抑制する。
6. TCR 下流の NF- κ B の活性化は TRAF6 依存性の異なる 2 つの経路に分かれている。

本研究では、まず TRAF6 が制御性 T 細胞の「胸腺内」における分化に必要であることを示した。これは胸腺と末梢でそれぞれ誘導され、共に Foxp3 を発現する内在性制御性 T 細胞(nTreg)と誘導性制御性 T 細胞(iTreg)の分化を誘導するシグナルが異なることを示唆するものである。

胸腺髄質における negative selection と自己抗原を認識する制御性 T 細胞の関係から、Aire⁺胸腺髄質上皮細胞の制御性 T 細胞分化への寄与が示唆されている。TRAF6 欠損マウスは Aire⁺胸腺髄質上皮細胞がほぼ消失する。しかし、胸腺髄質上皮細胞を含む胸腺ストローマのみで TRAF6 を欠損させても、制御性 T 細胞はある程度産生された。したがって、胸腺髄質上皮細胞の制御性 T 細胞分化への寄与は部分的であることが明らかになった。そして、胎仔肝臓細胞移植実験の結果から、胸腺細胞内の TRAF6 が制御性 T 細胞分化には決定的な役割を果たしていることが明確に示された。

TRAF6 が機能して制御性 T 細胞分化を誘導する細胞を「胸腺細胞」と同定し、この細胞内で TRAF6 が制御するシグナルを *in vitro* の刺激実験により解析した。TRAF6 を欠損しても TCR 刺激によって誘導される CD4SP 胸腺細胞の産生に必要なシグナルは阻害されなかった。しかし、制御性 T 細胞の産生に必要なシグナルのうち、NF- κ B と Akt の 2 つの経路に異常が見られた。したがって、これらの TCR シグナルの TRAF6 依存的な調節により、制御性 T 細胞の胸腺内分化が決定されることが示唆された。

さらに、本研究で注目すべき点は、TRAF6 の TCR 下流の NF- κ B 活性化における機能は、その活性化に必須な CBM complex とは異なるということである。TRAF6 は NF- κ B の迅速な活性化には必須であるが、持続的な活性化への寄与はそれほど大きくない。そして、制御性 T 細胞の胸腺内分化には、TRAF6 依存的な迅速な NF- κ B の活性化が必要であることが示唆された。

以上の本研究で得られた新たな知見を基に、TRAF6 依存的な制御性 T 細胞の胸腺内分化のモデルが構築された。TRAF6 は胸腺細胞内で機能し、TCR の下流で Akt の活性化を抑制する。TCR 刺激によって誘導される NF- κ B の活性化は、CBM complex の下流で TRAF6 依存性により 2 つに分かれる。TRAF6 依存性の低い後期の持続的な NF- κ B の活性化は、細胞増殖に十分である。一方で、制御性 T 細胞の胸腺内分化には、c-Rel と RelA の迅速な核移行を誘導する TRAF6 依存的な初期の NF- κ B の活性化が必要である。分化途中の胸腺細胞内で、TCR シグナルが TRAF6 依存的に上記のように調節されることで、制御性 T 細胞の胸腺内分化は決定されることが示唆された。

本研究により提唱された新規の TCR シグナル制御機構および制御性 T 細胞分化機構についての研究がさらに進められることにより、今後本研究が制御性 T 細胞分化機構の解明、そして制御性 T 細胞を標的とした新たな免疫疾患治療法の確立に貢献することが期待される。

なお、本研究は箭内洋見、大島大輔、秦俊文、茂木秀彦、丸山祐哉、堀昌平、井上純一郎、秋山泰身との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。