



Title	炎症回路とT細胞の活性制御機構に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	勝沼, 功吉
Description	配架番号 : 1693
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7030号
Issue Date	2017-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/67446
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kokichi_Katsunuma_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 勝沼 功吉

主査 教授 笠原 正典
審査担当者 副査 教授 畠山 鎮次
副査 教授 清野 研一郎
副査 教授 渥美 達也

学 位 論 文 題 名

炎症回路と T 細胞の活性制御機構に関する研究
(Studies on regulatory mechanisms of inflammation amplifier and T cells)

本研究では、炎症回路に関わる T 細胞の恒常性維持に対する新規遺伝子を探索した結果、KDELR1 が PP1 と相互作用しリン酸化 eIF2 α の脱リン酸化することで naïve T 細胞の生存維持に機能していることが示された。

審査では、まず副査の畠山鎮次教授より ENU を用いた変異導入で、T-Red マウス以外にどのような変異マウスが得られたかについて質問があった。申請者は末梢血中の T 細胞の表現型を解析することを目的とした FACS 解析でのスクリーニングであったことから、その他の変異については評価をしていないと回答した。また、naïve T 細胞の細胞や臓器に異常が認められない理由についての質問があり、申請者は naïve T 細胞以外の細胞では KDELR1 の機能を補填する KDELR2,3 の発現が認められるが、naïve T 細胞では KDELR2、3 の発現は低いことから、KDELR1 の機能異常による影響が同細胞において特に顕著に出現した可能性があると考えていると回答した。さらに、KDELR1 の機能異常と小胞体ストレスの関連性についての質問があり、申請者は KDELR1 により逆行輸送されるタンパク質には小胞体内で機能する分子シャペロンがあるため、KDELR1 の機能異常による逆行輸送不全が小胞体内において異常なタンパク質の蓄積を引き起こすことで、小胞体ストレスが発生している可能性は考えられると回答した。次いで、副査の清野研一郎教授より、T-Red マウスで見られた点突然変異がヒトにも存在するのか、またどのような影響があるのかについて質問があった。申請者は KDELR1 の 123 番目の Ser は基質との相互作用に重要とされるが、T-Red マウスの変異は ENU でランダムに強制的に変異導入したものであり、恐らくヒトで全く同じ変異は報告されていないと回答した。また、アクチノバチルス症との関連性が GeneCards というデータベース上で一部示唆されているもののエビデンスに乏しく、KDELR1 の異常と関連性が強いヒトの疾患は知られていないと回答した。さらに、胸腺における異常についての質問が出され、申請者は DP 細胞以降の分化過程で細胞数が減少

していたと回答した。また、副査の渥美達也教授より KDELR1 が naïve T 細胞に特異的に発現する分子であるかとの質問があり、申請者は naïve T 細胞特異的な発現ではなく、発現量に高低があるものの普遍的に発現する分子であるとした。さらに、T-Red マウスでは naïve T 細胞数が減少する一方で、memory T 細胞の細胞数が野生型マウスと同等な理由についての質問があった。申請者は T-Red マウスの naïve T 細胞でも自己応答性が比較的高いクローンではアポトーシスを回避できることが判明しているため、それらの細胞が末梢で homeostatic な細胞増殖をすることで、memory T 細胞数が野生型と同等に維持され则认为していると回答した。次いで関連して、自己反応性のクローンが多いことによる自己免疫疾患の発症の可能性と T-Red マウスの飼育を続けた場合の表現型についての質問があった。申請者は T-Red マウスでも胸腺での負の選択は正常であり、過剰な自己障害性を示すような naïve T 細胞は排除されるため、自己免疫疾患は発症しないと回答した。さらに、実験条件で感染や自己免疫の惹起など T 細胞の応答が必要な条件にした場合には T-Red マウスで T 細胞関連性の免疫応答の低下が確認できるものの、T-Red マウスは SPF 環境下では生存期間は野生型マウスと変わらないとした。主査の笠原正典教授からは、KDELR1 の S123P の変異が PP1 との相互作用の低下につながる理由についての質問があった。申請者は、S123P の変異が KDELR1 分子全体の立体構造異常につながり PP1 との結合が障害されている可能性があるとして回答した。また、PP1 は局在や活性制御に複数の補助因子との複合体形成が必要であるため、KDELR1 の S123P 変異による逆行輸送障害が、それらの補助因子の適切な機能や構造の維持に影響することで、KDELR1 と PP1 の相互作用に影響している可能性も考えられると回答した。さらに、PP1 の活性低下は T-Red マウスの memory T 細胞では認められないのか、PP1 の発現量に組織特異性はあるかという質問に対し、申請者はその他の試験の結果を勘案することでメモリーT細胞では PP1 の活性は野生型と同等と考えていると回答した。また、PP1 は非常に多くの基質をもち、普遍的に発現する分子であるものの、T-Red マウスでは KDELR1 及びその redundant な発現パターンから PP1 の活性に影響が顕著に認められるのは naïve T 細胞と推定していると回答した。

この論文は、KDELR1 が免疫細胞のホメオスタシス維持に深く関与しているということを初めて報告したことにおいて高く評価され、今後の naïve T 細胞のホメオスタシスを制御する医薬品の開発や研究の進展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。