The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Protection from Anti-TCR/CD3-induced Apoptosis in Immature Thymocytes by a Signal through Thymic Shared Antigen-1/Stem Cell Antigen-2 |
| Author(s) | 野田, 敏司 |
| Citation | 大阪大学, 1997, 博士論文 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://doi.org/10.11501/3128887 |
| rights | Copyright: Rockefeller University Press |
| Note | |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【20】

| | |
|---|---|
| 氏　　名 | 野田敏司（のだ さとし） |
| 博士の専攻分野の名称 | 博　士（医　学） |
| 学位記番号 | 第　12986　号 |
| 学位授与年月日 | 平成9年3月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当<br>医学研究科生理系専攻 |
| 学位論文名 | Protection from Anti-TCR／CD 3 -induced Apoptosis in Immature Thymocytes by a Signal through Thymic Shared Antigen-1／Stem Cell Antigen-2：TSA-1／Sca-2分子はT細胞受容体を介したアポトーシスを回避させる機能をもつ |
| 論文審査委員 | （主査）<br>教授　濱岡　利之<br>（副査）<br>教授　平野　俊夫　　教授　宮坂　昌之 |

## 論文内容の要旨

【目的】

GPIアンカー型細胞表面抗原であるTSA-1／Sca-2分子は，マウス胸腺においてはCD 4$^-$CD 8$^-$（DN；Double negative）およびCD 4$^+$CD 8$^+$（DP;Double positive）細胞でその高い発現が認められ，CD 4$^+$CD 8$^-$およびCD 4$^-$CD 8$^+$（SP；Single positeive）細胞ではごく一部のCD 4$^-$CD 8$^+$細胞を除いてその発現は認められない。さらに末梢の成熟T細胞ではSP細胞同様TSA-1／Sca-2分子の発現はほとんど認められないが，それが活性化されると早期に発現するようになる。我々はこれまでこの分子がT細胞受容体（TCR）を介したシグナル伝達経路を抑制する分子として機能しているという事実を明らかにしてきた。本研究では，TCRを介したアポトーシスに対するTSA-1／Sca-2分子の制御機能についての解析を行った。

【実験方法および成績】

抗TSA-1抗体は抗TCR抗体によって惹起されるT細胞ハイブリドーマの細胞死を回避させる

T細胞ハイブリドーマでは抗TCR抗体の刺激による活性化にともなってアポトーシスが誘導される。そこで，T細胞ハイブリドーマ（DO.11.10）を抗原提示細胞の共存下で抗TCR抗体および抗TSA-1抗体とともに培養し，フローサイトメトリーでPropidium iodideの取り込みによる細胞死を測定した。その結果抗TSA-1抗体によってDO.11.10の細胞死が顕著に抑制されることが明らかとなった。このような効果は抗Thy-1抗体を抗TCR抗体とともに培養しても認められないことから，抗TSA-1抗体に特異的な現象であることがわかった。

抗TSA-1抗体は抗TCR抗体によって惹起される未熟胸腺細胞のアポトーシスを回避させる

抗TCR抗体をマウス腹腔内へ投与すると未熟胸腺細胞のアポトーシスが誘導される。そこで新生児マウスに抗TCR抗体と抗TSA-1抗体を同時に投与して，未熟胸腺細胞のアポトーシスへの影響を調べた。その結果，全胸腺細胞数の減少の抑制，フローサイトメトリーによるCD 4$^+$CD 8$^+$細胞数の減少の抑制，DNA断片化の抑制が観察された。このような効果は抗Thy-1抗体を抗TCR抗体と同時に投与しても認められないことから，抗TSA-1抗体に特異的な現象であることがわかった。

抗TSA-1抗体はステロイドおよび放射線照射によって惹起されるアポトーシスを回避させない

胸腺細胞のアポトーシスはステロイドおよび放射線照射によっても誘導される。そこで次に抗TSA-1抗体がステロイドおよび放射線照射によって惹起される未熟胸腺細胞のアポトーシスを回避させ得るか否か，新生児マウスを用いて調べた。その結果，抗TSA-1抗体はステロイドおよび放射線照射によって誘導されるDNA断片化を抑制しないことが明らかになった。

【総括】

本研究はTSA-1／Sca-2分子がTCRを介したアポトーシスを回避させる機能を有する細胞表面分子であることを明らかにした。このことはT細胞の恒常性維持のため胸腺で行われているセレクションにTSA-1／Sca-2分子が関与していることを示唆しており，T細胞応答の調節機構を解明するうえできわめて重要な知見を提供するものである。

## 論文審査の結果の要旨

免疫系においては，胸腺でネガティブセレクション，ポジティブセレクションが行われており，自己反応性のT細胞が除去されることによってその恒常性が維持されている。T細胞を運命づけるセレクションのメカニズムは基本的にはTCRとリガンドとのAvidityによって決まるといういわゆるAvidity Modelが認知されているが，その他の制御因子が存在するかどうかについては今だ明確な分子は同定されていない。当研究室では従来よりT細胞におけるTSA-1／Sca-2分子の機能について解析し，この分子がT細胞受容体（TCR）を介したシグナル伝達経路を抑制する分子として機能しているという事実を報告している。このTSA-1／Sca-2分子は，マウス胸腺においては$CD4^-CD8^-$（DN；Double negative）および$CD4^+CD8^+$（DP；Double positive）細胞でその高い発現が認められ，$CD4^+CD8^-$および$CD4^-CD8^+$（SP；Single positeive）細胞ではごく一部の$CD4^-CD8^+$細胞を除いてその発現は認められないというユニークな発現パターンを示すGPIアンカー型細胞表面分子である。本研究では，TCRを介したアポトーシスに対するTSA-1／Sca-2分子の制御機能についての解析を行った。その結果，TSA-1／Sca-2分子が胸腺細胞のTCRのシグナル伝達経路を抑制し，それによって誘導される胸腺細胞のTCR依存性の細胞死を制御することが明らかとなった。このことはTSA-1／Sca-2分子が生体防御機能を担うリンパ系の恒常性維持において重要な役割を担っていることを示すものである。現在のところT細胞上にある細胞表面分子でそのような機能を持った分子はTSA-1／Sca-2分子の他には報告されておらず，この分子メカニズムの解明によって細胞死の制御について極めて重要な知見が提供されるものと考えられる。さらにそのリガンドおよびヒト相同分子の同定は分子的基盤の上にたったヒト免疫応答の人為的制御に向けて新しい道を開くものと期待される。