The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Increased T Cell Autoreactivity in the Absence of CD40-CD40 Ligand Interactions : A Role of CD40 in Regulatory T Cell Development
Author(s)	王, 暁松
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42566
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【47】

氏　　名	王（おう）　暁松（しょうすん）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　16054　号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科病理系専攻
学　位　論　文　名	Increased T Cell Autoreactivity in the Absence of CD40－CD40 Ligand Interactions：A Role of CD40 in Regulatory T Cell Development （CD40－CD40L 相互作用非存在下におけるT細胞自己反応性の亢進：調節性T細胞の分化における CD40の関与）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　菊谷　仁 （副査） 教　授　平野　俊夫　　教　授　木下タロウ

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

免疫不全症に、免疫機能の一種の亢進状態である自己免疫疾患がしばしば併発することは古くから知られる古典的なパラドクスであり、治療に困難をきたす病態としても知られている。B細胞や抗原提示細胞表面のCD40分子と活性化されたT細胞表面に一過性に発現するCD40リガンド（CD40L）分子の相互作用は、免疫応答において必須な役割をはたしているが、CD40L遺伝子の変異が原因で発症する免疫不全症であるX連鎖型高IgM血症の患者においてもしばしば自己免疫疾患が併発する。本研究ではCD40欠損マウスのT細胞をT細胞の欠損したヌードマウスへ移入しCD40－CD40L相互作用を再構築する実験系を用い、CD40欠損マウスにおいてはT細胞の自己反応性が亢進しているか否か、さらにはCD40－CD40L相互作用の自己反応性T細胞を制御する調節性T細胞の生成への関与を検討した。

【方法ならびに結果】

1．CD40欠損マウスT細胞のヌードマウスへの移入とCD40－CD40L相互作用の再構成：BALB／c backgroundのCD40欠損マウス及び、その野生型littermateマウスの脾臓より分離した1 x10^7個のT細胞をBALB／cヌードマウスの尾静脈より移入した。この結果、CD40欠損マウスのT細胞表面上に発現するCD40Lとヌードマウスの B細胞や抗原提示細胞表面上に発現するCD40の相互作用が再構成される。12週後のCD40欠損マウスT細胞移入群では、抗DNA抗体、抗胃壁抗体価が上昇した。また、組織学的に、CD40欠損マウスT細胞移入群では胃炎は90%、甲状腺炎と唾液腺炎は50%、卵巣炎と副腎炎は20%の割合で炎症像をみとめた。しかしながら、野生型マウスT細胞移入群では、上記のような自己抗体価上昇及び組織学変化は認められなかった。これらの結果は、CD40非依存下においてT細胞の自己反応性が亢進していることを示している。

2．CD40欠損マウスにおける$CD25^+CD45RB^{dull}CD44^{hi}$T細胞集団の減少：BALB／c backgroundのCD40欠損マウス及び野生型littermateマウスの脾臓より分離したT細胞の細胞表面マーカーをFACSにて解析した。CD40欠損マウスにおいてはT細胞の自己反応性制御に関わるとされるT細胞集団、$CD25^+CD45RB^{dull}CD44^{hi}$T細胞の割合が著しく減少していることが明らかとなった。さらに、CD40欠損マウスのT細胞とともに野生型マウスより調整した$CD25^+CD45RB^{dull}CD44^{hi}$T細胞をヌードマウスにco－transferすると、CD40欠損マウス由来のT細胞によりひき起こされる自己免疫を抑制できた。

3．CD40欠損抗原提示細胞の調節性T細胞サブセットTr 1細胞誘導能の低下：ナイーブT細胞を抗原と高濃度のIL－10存在下で抗原提示細胞上で培養すると、IL－10産生調節性T細胞（Tr 1）が誘導されることが知られている。BALB／c backgroundのCD40欠損マウス及び野生型littermateマウスの脾臓細胞をγ線照射（3000rad）して抗原提示細胞として用い、IL－10と卵白アルブミン（OVA）ペプチドの存在下で、OVA－TCR－トランスジェニックマウス脾臓より分離した$CD62L^{bright}CD4^{+}$T細胞を培養した。三週間の培養の後、T細胞サイトカイン産生をELISAと細胞内サイトカイン染色で解析した。野生型抗原提示細胞と培養した場合は$IL-10^{high}IL-4^{low}INF-\gamma^{low}$T細胞集団として同定されるTr 1細胞の出現が認められた。しかしながら、CD40欠損マウスの抗原提示細胞との共培養では、Tr 1細胞は認められず代わりにTh 2細胞が出現した。さらに、野生型マウスの抗原提示細胞上で誘導されたTr 1細胞をCD40欠損マウスT細胞とco－transferすることによってCD40欠損マウスのT細胞によりひき起こされる自己免疫疾患が抑制できた。

【総括】

従来CD40－CD40L相互作用は抗体産生、イムノグロブリンのクラススウイッチの誘導やT細胞の活性化、分化といった免疫応答における正の機能を有すると考えられてきた。本研究により明らかにされた調節性T細胞の生成への関与はCD40－CD40L相互作用が、免疫応答への正の機能に加えて負の機能もあわせもつことを示している。この結果は、免疫不全症における自己免疫疾患の発症という古典的なパラドクスのメカニズムの1つを説明するかもしれない。

論文審査の結果の要旨

CD40分子に対するリガンド（CD40L）の遺伝子の変異が原因で発症する免疫不全症のX連鎖型高IgM血症の患者においては、しばしば自己免疫疾患が併発する。本研究は、CD40欠損マウスのT細胞をT細胞の欠損したヌードマウスへ移入し、CD40－CD40Lの相互作用は再構築することにより、CD40欠損マウスのT細胞の自己反応性が亢進していることを明らかにした。さらに、CD40欠損マウスにおいてはT細胞の自己反応性制御に関わる調節性T細胞の産生が障害されていることも明らかにした。これらの結果は、X連鎖型高IgM血症の患者においては、CD40－CD40L相互作用が欠損しているために、調節性T細胞が出現できず自己反応性T細胞の調節が破綻し自己免疫疾患を併発している可能性を強く示唆した。以上の知見は免疫不全症への自己免疫疾患の併発のメカニズムを明らかとしたものであり、学位に値するものと認められる。