

氏名(生年月日)	大 西 礼 子
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第368号
学位授与の日付	平成16年1月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Polarization of human CD4⁺ T cells to T-helper type 1 and type 2 cells by superantigen stimulation and expression of chemokine receptors (ヒト CD4 ⁺ T細胞のスーパー抗原による Th1, Th2 type 細胞への偏向とケモカインレセプターの発現)
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第74巻 第3号 147-156頁 2004年
論文審査委員	(主査) 教授 堀 貞夫 (副査) 教授 内山 竹彦, 小田 秀明

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

免疫応答に重要なヘルパー T 細胞には, IFN- γ と IL-2 を産生する 1 型ヘルパー T 細胞 (Th1 細胞) と IL-4 と IL-5 を産生する 2 型ヘルパー T 細胞 (Th2 細胞) の 2 種類が存在する. これまで, 抗 CD3 抗体などの人工的刺激物質を用いて *in vitro* で偏向させたヒト Th1 と Th2 細胞を得るまでに 4 週間ほど期間が必要であった. 本研究は, 自然環境でヒト T 細胞の強力な活性化抗原である細菌性スーパー抗原 toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) を用い, 短期間に Th1, Th2 細胞を誘導できる実験システムを確立し, これらの細胞の性質を解析することを目的とした.

〔対象および方法〕

健康成人末梢血や臍帯血から抗原未感作 CD4⁺CD45RA⁺ T 細胞, 抗原感作 CD4⁺CD45RO⁺ T 細胞を精製した. これらの細胞を Th1 偏向刺激下 (TSST-1, 抗 IL-4 抗体, rIL-12), あるいは Th2 偏向刺激下 (TSST-1, 抗 IL-12 抗体, 抗 IFN- γ 抗体, rIL-4), さらに rIL-2 の存在下で計 7 日間培養をした. 得られた CD4⁺ T 細胞芽球は, TSST-1 の再刺激によるサイトカインの産生とケモカインレセプターの発現が解析された.

〔結果〕

CD4⁺CD45RA⁺ T 細胞の Th1 偏向刺激で得られた T 細胞芽球は, IFN- γ 産生が著明で, IL-4 産生の検出は微弱であった. 対照的に Th2 偏向刺激で得られた T 細胞芽球は IL-4 産生が著明で, IFN- γ 産生が微弱であり, それぞれ Th1, Th2 細胞への十分な偏向がみられた. CD4⁺CD45RO⁺ T 細胞 (生体内で Th1 と Th2 にすでに偏向した細胞分画) の Th1, Th2 偏向条件下で得られた T 細胞芽球はいずれも IFN- γ と IL-4 産生がみられた. ケモカインレセプターの発現は, CD4⁺CD45RA⁺ T 細胞由来の Th1 偏向 T 細胞芽球は CXCR3⁺, Th2 偏向 T 細胞芽球は CXCR3⁻であった. Th1/Th2 偏向刺激を受けた CD4⁺CD45RO⁺ T 細胞は, いずれも CXCR3⁺細胞と CXCR3⁻細胞が混在していた.

〔考察〕

今回の我々の Th1/Th2 偏向システムが上首尾にいったのは, スーパー抗原が強い T 細胞活性化抗原であったためと思われる. *In vivo* ですでに Th1/Th2 細胞に偏向した細胞は *in vitro* の条件下で他の型の細胞へ偏向させることは困難であると思われる.

〔結論〕

細菌性スーパー抗原を用いて, ヒト CD4⁺CD45RA⁺ T 細胞を Th1, Th2 へ偏向させるシステムを確立した.

Th1 細胞は CXCR3 陽性 T 細胞であり, Th2 細胞は CXCR3 陰性細胞であることが判明した.

論文審査の要旨

人工的刺激物質を用いた Th1/Th2 への偏向実験では 4 週間以上を要した. 本研究は自然環境で強力な活性化抗原である細菌性スーパー抗原 TSST-1 を用い, 短期間の Th1, Th2 細胞への誘導システムの確立を目的とした. ヒト CD4⁺ T 細胞を精製し, 計 7 日間で Th1/Th2 偏向条件で TSST-1 の存在下に刺激培養, 増殖培養した. 得られた CD4⁺ T 細胞芽球の TSST-1 再刺激による IFN- γ , IL-4 産生能とケモカインレセプターの発現を解析した.

結果は全 CD4⁺ T 細胞では偏向に抵抗性を示したため, さらに細かい分画に分けた. 抗原未感作 CD4⁺ CD45RA⁺ T 細胞では偏向が完全であったが, 抗原感作 CD4⁺ CD45RO⁺ T 細胞では, 偏向に抵抗性であった. さらにケモカインレセプターの発現において偏向を確認した. 我々の偏向システムが上首尾にいったのは, スーパー抗原が強い T 細胞活性化抗原であったためと思われる.