




論文審査結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第161号	氏名	豊島かおる
論文審査担当者	主査	教授 高橋 知子	
	副査	教授 顧 建国	
	副査	教授 井ノ口 仁一	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>T 細胞は細胞性免疫の中心的役割を担うリンパ球の一群であり、胸腺において多段階の生存増殖・分化を経て成熟し、末梢へ移出して免疫反応を担っている。本研究では、形質膜上でスフィンゴミエリン (SM) とコレステロールにより形成される微小領域 (脂質マイクロドメイン) の T 細胞の分化過程における生理的意義を解明を試みた。胸腺細胞の SM 発現量は一連の分化過程で大きく変動し、それはセラミドから SM を合成する酵素である SM 合成酵素 1 (SMS1) の発現レベルで厳密に制御されていることを見いだした。分化の初期段階から SM 発現は徐々に低下し、正負の選択の前後で SM 発現が再度大きく増加し、SM マイクロドメイン発現量は 10 倍以上増加し、正負の選択における SM マイクロドメインの関与が考えられた。SMS1 欠損マウス由来細胞では細胞死が亢進し、TCR 刺激後の TCR 近位のシグナル分子である ZAP-70 のリン酸化が亢進し、負の選択につながる ERK5 のリン酸化やアポトーシス促進分子である Bim, ERK5 の下流の伝達分子の Nur77 の発現も顕著に増加しており、SMS1 欠損胸腺細胞では TCR シグナル伝達が亢進することが判明した。SMS1 欠損胸腺細胞では TCR 刺激の閾値が下がり TCR シグナル強度が増強されて負の選択が亢進したと考えられる。このことは TCR シグナル強度の調節に SM に富んだ脂質マイクロドメインが寄与することを示唆しており、胸腺細胞分化において SM 発現量の増減は厳密に制御され、正負の選択を決定する TCR 刺激の閾値を適正化しているものと考えられる。今後、自己免疫疾患患者の T 細胞における SM 発現の変化を解析することで、新たな診断や治療法の開発が期待される。</p> <p>豊島かおるさんは、これらの研究成果を原著論文として International Immunology 誌に筆頭著者として発表していることも含め、博士論文に相応しいと判断する。</p>			