

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	竹 下 勝
論文審査担当者 主 査 内科学 竹 内 勤 微生物学・免疫学 本 田 賢 也 皮膚科学 天 谷 雅 行 先端医科学 河 上 裕 学力確認担当者： 審査委員長：本田 賢也 試問日：平成27年10月28日			
(論文審査の要旨) 論文題名：Polarization diversity of human CD4⁺ stem cell memory T cells (CD4⁺ stem cell memory T細胞の分化の多様性) これまでヒトメモリーCD4⁺T細胞は、Tcm (central memory T cell) とTem (effector memory T cell) に分けられて考えられてきたが、最近、抗原記憶を持つが比較的未分化段階にあるTscm (T stem cell memory) の存在が提唱されている。本研究ではヒトCD4⁺T細胞をNaïve、Tscm、Tcm、Temの4つに分け、遺伝子、細胞表面抗原、及びサイトカイン産生能を網羅的に解析し、Tscmが他のサブセットと確かに異なる性質を有する独立したサブセットである事を確認した。また、Tヘルパー17 (Th17) 細胞は、Naïve細胞からは誘導できず、一度Tscmに分化したものから分化するという結果を得た。 審査では、Tscmを既報のマーカーに基づいて分離したが、stem cellとしての能力はどうか問われた。stem cellとしての能力は自己複製能と多分化能であり、自己複製能は既報の通りIL-7環境下でTscmが最も優れていたことを確認したと回答された。多分化能に関しては免疫環境をヒト化したマウスにTscmを移入してCD4⁺T細胞が再構築されるか、といった方法で検証可能ではあるが、その困難さから未実施であると回答された。Tscmが自己免疫疾患に関与するならばどのような病態に関与するのかと質問がなされた。自己反応性T細胞を持続的に供給する役割で疾患病態の持続に関わる可能性が考えられ、抗原特異的にTscmを抑制できれば効果的な治療法になりうると回答された。Naïve T細胞をT細胞受容体刺激した際にNaïve、Tscm、Tcm、Temという順番で階層性を保って分化するのかと質問された。Naïveを刺激後、早期にCD95陽性Tscmとなり、その後CD45ROの陽転化、CCR7の陰転化が起こる事を確認したと回答された。今回使用したケモカイン受容体、マスター転写因子、エフェクターサイトカイン分泌に関して、個々のThサブセット毎にきれいに分かれるのかと質問された。Tscmをケモカイン受容体の有無で分離したのちに刺激した所、各々の表面マーカーとサブセット特異的なサイトカイン分泌がほぼ一致した事を確認したと回答された。マイクロアレイ解析でTscmを特徴づける遺伝子群がなかったのかと質問された。Tscmに高発現している遺伝子群の中で細胞表面分子に関してフローサイトメトリーで確認したが特異的なマーカーは検出できなかった事、遺伝子群にはヘモグロビン等も含まれており、幹細胞性を示すような特徴的なパスウェイは見出せなかった、と回答された。 以上、本研究では検討すべき課題を残すものの、ヒトCD4⁺ Tscmの特徴を多角的に解析した非常に有意義な研究であると評価された。			