

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	白 川 公 亮
論文審査担当者	主 査 内 科 学 福 田 恵 一		
	微生物学・免疫学 本 田 賢 也	微生物学・免疫学	小 安 重 夫
	微生物学・免疫学 吉 村 昭 彦		
学力確認担当者：		審査委員長：本田 賢也	試問日：平成29年 1月30日
(論文審査の要旨)			
<p>論文題名：Obesity accelerates T cell senescence in murine visceral adipose tissue (肥満は内臓脂肪のT細胞老化を加速する)</p>			
<p>肥満に伴い内臓脂肪には多種多様な免疫細胞が集積し、内臓脂肪の炎症を制御している。本研究では、肥満したマウスの内臓脂肪で老化の形質を獲得したCD4 T細胞 (PD-1⁺CD153⁺CD4 T細胞) が、オステオポンチンという炎症性の物質を強力に分泌することで内臓脂肪の慢性炎症を惹起し、全身のインスリン抵抗性形成に関与していることを明らかにした。</p> <p>審査では、高脂肪食負荷による肥満の内臓脂肪でCD4 T細胞が老化の形質を獲得する機序に関して問われた。成熟B細胞が欠損したμMTマウスでは肥満にしてもPD-1⁺CD153⁺CD4 T細胞が出現しなかった。また、μMTマウスの内臓脂肪ではCD62L陽性のT細胞が50%程度確認された。B細胞は内臓脂肪の主要な抗原提示細胞として同定されており、B細胞による持続的な抗原提示がこの細胞の成因に関与していると回答された。オステオポンチンがインスリン抵抗性を形成する機序に関して問われた。オステオポンチンは炎症性M1マクロファージの遊走や内臓脂肪の線維化に関与している。また、制御性B細胞や制御性CD4 T細胞のIL-10の産生を抑制し、CD8 T細胞のIFNγの分泌やB細胞の抗体産生能を増強するなどの様々な作用が報告されている。また、PD-1⁺CD153⁺CD4 T細胞が分泌するオステオポンチンは、PD-1/PD-Ligandシグナルとは独立して分泌された。以上の作用により内臓脂肪の炎症が惹起され、インスリン抵抗性を形成したと回答された。内臓脂肪のCD4 T細胞以外で、他の臓器の他の細胞がオステオポンチンを分泌している可能性に関して問われた。オステオポンチンをコードする遺伝子である<i>Spp1</i>のEGFP knock-in reporter マウスを肥満にして解析すると、あらゆる臓器・細胞の中で内臓脂肪のCD4 T細胞のみが<i>Spp1</i>の著明な遺伝子活性を認めたと回答した。CD4 T細胞の老化が炎症を惹起するのか、もしくは炎症がCD4 T細胞の老化を促進するのか問われた。内臓脂肪の中では、PD-1陰性の集団も多くがSA-β gal染色陽性であり、PD-1⁺CD153⁺CD4 T細胞が著明に増加するのも高脂肪食後期であることから、炎症がCD4 T細胞の老化を促進する可能性も考えられると回答した。今後PD-1⁺CD153⁺CD4 T細胞が出現するより明確な機序を解明することで老化と炎症の関係を解明できる可能性があるかと回答された。最後に、PD-1⁺CD153⁺CD4 T細胞を標的とした今後の臨床応用に関して問われた。今後、Humanの内臓脂肪で老化CD4 T細胞が出現するかを確認すると共にその機能解析を予定していると回答された。CD153はCD4 T細胞特異的に発現することを確認しており、肥満マウスに抗CD153抗体を投与して老化CD4 T細胞を除去することで、インスリン抵抗性が改善するか否かを確認する予定であると回答された。</p>			
<p>以上、本研究には今後さらに検討すべき課題が残されているものの、肥満に伴い内臓脂肪特異的にCD4 T細胞が細胞老化の形質を獲得することを観察し、それがオステオポンチンを介した機序でインスリン抵抗性を形成することを明らかにした点で有意義な研究であると評価された。</p>			