

論文内容要旨

論文題目 The redox function of apurinic/aprimidinic endonuclease1/redox factor-1 (Ape1/Ref-1) modulates helper T cell response through modifications of antigen presenting cells.

(Ape1/Ref-1 のレドックス制御機能は抗原提示細胞を介してヘルパーT細胞の反応を調節する)

責任講座： 免疫学 講座

氏名：Akhter Nasrin

【内容要旨】(1,200字以内)

『背景』 Apurinic/aprimidinic endonuclease1/redox factor-1 (Ape1/Ref-1)はDNA修復機能やレドックス調節機能、転写因子制御機能を持つ多機能蛋白である。免疫系では、免疫グロブリンのクラススイッチやCD40を介するB細胞の活性化に必須の分子であることが知られている。しかし、ヘルパーT細胞の活性化や分化における役割はよくわかっていない。

『方法と結果』本研究では、Ape1/Ref-1のレドックス阻害薬であるE3330を使ってApe1/Ref-1のヘルパーT細胞の免疫応答における役割を解析した。

卵白アルブミン(OVA)蛋白に得意的なT細胞受容体遺伝子を遺伝子導入されたマウス(OT-IIマウス)由来のヘルパーT細胞(OT-II細胞)をOVA存在下に抗原提示細胞(APC)により刺激した。E3330存在下の実験を行ったところ、予想に反して、OT-II細胞からのインターフェロン γ (IFN- γ)産生が亢進した。E3330のIFN- γ 産生亢進作用は、APCを用いない抗CD3抗体と抗CD28抗体を用いたT細胞活性化刺激では認められず、一方、APCのみをE3330で前処理してからOT-II細胞と反応させても認められた。これらの結果は、E3330がOT-II細胞に直接作用しているのではなく、APCのTh1誘導機能を亢進させていることを示唆した。そこで、E3330によるAPCの変化を調べてみた。Toll様受容体(TLR)リガンド依存性のMHCクラスIIや副刺激分子、CD80、CD86の発現には変化がなかった。次に、Th1誘導に重要なサイトカインであるインターロイキン12(IL-12)分泌やIFN- γ 分泌も増加せず、逆に減少する傾向にあった。しかし、IL-12の遺伝子活性化について解析した結果、E3330はIL-12のp35とp40それぞれをコードする遺伝子(*Il12a*と*Il12b*)のいずれも転写活性化を促進していた。IL-12遺伝子はp38MAPKシグナルにより正に調節されることが知られているが、E3330はp38MAPKの活性化を増強することも確認された。したがって、E3330により、IL-12は遺伝子が活性化しているにも関わらず、細胞外への分泌が減少していた。そこで、IL-12のAPC表面への発現量を調べたところ、E3330により有意に増加することがわかった。これらの結果は、Ape1/Ref-1のノックダウンAPCを用いた実験でも確認された。

『結論』この研究は、Ape1/Ref-1レドックス制御能がAPC内においてIL-12の細胞表面への発現量を抑制し、結果的にTh1レスポンスを負に制御していることを初めて示した。

平成 28 年 1 月 8 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： Akhter Nasrin

論文題目： The redox function of apurinic/apyrimidinic endonuclease1/redox factor-1 (Ape1/Ref-1) modulates helper T cell response through modifications of antigen presenting cells.

(Ape1/Ref-1 のレドックス制御機能は抗原提示細胞を介してヘルパーT細胞の反応を調節する)

審査委員： 主審査委員

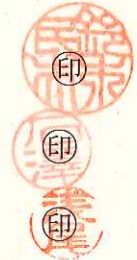
鈴木 民夫

副審査委員

石澤 賢一

副審査委員

浅尾 裕信



審査終了日：平成 28 年 1 月 5 日

【論文審査結果要旨】

本研究では、ヘルパーT細胞の免疫応答における Apurinic/apyrimidinic endonuclease1/redox factor-1 (Ape1/Ref-1)の役割をレドックス反応特異的阻害薬である E3330 を使用して Ape1/Ref-1 解析した。

卵白アルブミン (OVA) 蛋白に得意的な T 細胞受容体遺伝子を遺伝子導入されたマウス (OT-II マウス) 由来のヘルパーT細胞 (OT-II 細胞) を OVA と E3330 の存在下に抗原提示細胞 (APC) により刺激したところ、OT-II 細胞からのインターフェロン γ (IFN- γ) 産生が亢進した。この効果を解析したところ、E3330 は OT-II 細胞に直接作用しているのではなく、APC の Th1 誘導機能の亢進を介していることが示唆された。そこで、E3330 による APC の免疫反応に対する効果、特に、IL-12 の遺伝子活性化について解析した結果、E3330 は IL-12 の遺伝子を活性化するが、IL-12 の APC 表面での局在量が増加するために、結果として細胞外への IL-12 の分泌を低下させることが示唆され、結果として Ape1/Ref-1 は Th1 レスポンスを負に制御していることを明らかにした。

本研究は、これまで未知であった Ape1/Ref-1 レドックス反応が T 細胞に及ぼす効果、ならびにそのメカニズムを詳細に検討し、解析にした研究である。APC の細胞表面が IL-12 の発現調節の場になっていることを示唆する非常に興味深い現象を提示している。研究に用いられた方法論およびその手法、考察は適切であった。

よって本審査会は、本研究は学位 (医学博士) を十分に値するものと判断した。