

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		免疫記憶制御機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Regulation mechanisms for immunological memory			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)イシイ	名)ナオト	研究期間 B	2010 ~ 2012年
	漢字 CB	石井	直人	報告年度 YR	2012年
	ローマ字 CZ	ISHII	NAOTO	研究機関名	東北大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東北大学大学院医学系研究科・教授			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) 免疫記憶は高等生物において最も重要な生体防御機構のひとつである。しかし、免疫記憶の中樞を司る CD4 陽性記憶 T 細胞について、その分化や維持の分子機構はほとんど明らかではない。研究代表者は、抗原提示細胞に発現する OX40 リガンド (OX40L) を同定し、OX40L 遺伝子欠損マウスや抗 OX40L 単クローン抗体を作成することにより、OX40L が T 細胞の共刺激分子として機能し、T 細胞の活性化と生存に重要な役割を果たすことを明らかにした。その研究過程で、OX40 シグナルが、CD4 陽性記憶 T 細胞の恒常性維持増殖に強く関与することを見いだした。 そこで本研究では、CD4 陽性記憶 T 細胞の産生と維持における恒常性維持増殖の役割を明らかにするためにポリクローナル陽性エフェクター記憶 T 細胞 (CD44^{hi}CD62L^{lo}CD4⁺) を同系マウスに移入し、ホストでのドナー記憶 T 細胞の細胞分裂パターンを解析した。その結果、ドナー T 細胞は 1 週間で 7 回以上もの急速な細胞分裂を示す亜集団と、2 分裂以下の緩徐な増殖を示す亜集団とに 2 分されることを見いだした。さらに、Fast 亜集団の分化・増殖には OX40 シグナルが、Slow 亜集団の分化・増殖には IL-7 がそれぞれ必須であり、両者を同時にブロックするとドナー T 細胞の恒常性増殖が完全に抑制されることが見いだした。さらに、Fast 亜集団は、IFNγ や IL-17 などのエフェクターサイトカインを産生するが Slow 亜集団は IL-2 しか産生しないことが分かった。また、移植で生じたそれぞれの亜集団を精製単離し、2 次移植を行ったところ、どちらの亜集団からも 60 日以上生存する細胞が出現したことから、両亜集団は共に記憶 T 細胞 (もしくはその前駆細胞) を含有することが分かった。 以上の結果から、エフェクター CD4 陽性記憶 T 細胞の恒常性維持増殖には遅い増殖と速い増殖の 2 種類があり、後者は T 細胞共刺激分子 OX40 依存的であり、かつ、エフェクター機能の維持に重要であることが示された。					
キーワード FA	記憶 T 細胞	エフェクター記憶 T 細胞	T 細胞共刺激		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	投稿中							
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Homeostatic proliferation of T cells is critically involved in the generation and maintenance of memory T cells. The proliferation divides distinctly into fast or slow cell division rates. However, the role for costimulatory signals on the homeostatic proliferation of CD4⁺ T cells remains unclear. To address the role of signals through a T cell costimulatory molecule, OX40 on the homeostatic proliferation of effector memory CD4⁺ T cells, we transferred polyclonal effector memory (CD44^{high}CD62L^{low}) CD4⁺ T cells into sublethally irradiated mice and evaluated donor cell division and differentiation in the host. Treatment with blocking anti-OX40L mAb specifically suppressed the fast-proliferating T cells, which produced effector cytokines. Further analyses demonstrated that OX40 signals contribute to the generation and maintenance of effector memory CD4⁺ T cells in an IL-7-independent manner.