

論 文 内 容 要 旨

題目 Gimap3 and Gimap5 cooperate to maintain T-cell numbers in the mouse

(Gimap3 と Gimap5 は協調的にマウス体内でのT細胞数を維持する)

著者 Kouta Yano, Christine Carter, Naofumi Yoshida, Takaya Abe, Akiko Yamada, Takeshi Nitta, Naozumi Ishimaru, Kensuke Takada, Geoffrey W. Butcher, Yousuke Takahama

平成 25 年 European Journal of Immunology 掲載予定

内容要旨

本研究では、近年T細胞の生存制御に関わることが明らかにされつつあるGimap (GTPase of the immunity-associated protein) ファミリー分子に着目した。Gimap ファミリー分子は脊椎動物の免疫細胞に発現される細胞内 GTP 結合タンパク質である。私の所属研究室では、T細胞の正の選択に伴って発現上昇する分子としてGimap3 と Gimap5 を同定し、Gimap3 と Gimap5 はともに Bcl-2 ファミリー分子と相互作用することでT細胞の生存に関与することを報告してきた。Gimap3 については生体内でどのような機能が担われているのか不明であった。Gimap3 の生体内機能を明らかにするため、Gimap3 欠損マウスに加え、Gimap5 欠損マウスおよび Gimap3/Gimap5 ダブル欠損マウスも作製し、これら変異マウスの表現型を解析した。

その結果、これまでの報告と同様に、Gimap5 欠損マウスにおいて二次リンパ組織における CD8 T細胞の有意な減少が認められた。一方、Gimap3 欠損マウスにおいてはこのような免疫細胞の異常は認められなかった。ところが、Gimap3/Gimap5 ダブル欠損マウスにおいては、CD8 T細胞だけでなく、CD4 T細胞、B細胞、NK 細胞、NKT 細胞のいずれもが著しく減少していた。また、CD4 T細胞と CD8 T細胞の抗原受容体刺激に対する増殖応答の低下と細胞死の亢進が観察された。このとき、抗原受容体刺激に対する Bcl-2 と Bcl-xL の発現上昇も障害されていた。

Gimap3 が生体内T細胞数の維持に関与するかを更に調べるために、Gimap3 単独欠損骨髓細胞と野生型骨髓細胞を混合して放射線照射マウスに移植したキメラマウスを作製した。その結果、Gimap3 単独欠損骨髓細胞由来のT細胞に減少が認められた。また、Gimap3 遺伝子の強制発現または発現抑制を行った野生

様式(8)

型骨髓細胞を用いた放射線照射骨髓キメラマウスを作製したところ、Gimap3の強制発現はT細胞増加をもたらし、Gimap3の発現抑制はT細胞減少をもたらした。

以上の結果から、Gimap3はマウス体内でT細胞数の維持に重要な役割を担う分子であり、Gimap3とGimap5は協調的にT細胞数の維持を担うことが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1181 号	氏名	矢野 弘太
審査委員	主査 松本 満 副査 岡崎 拓 副査 峯岸克行		

題目 Gimap3 and Gimap5 cooperate to maintain T-cell numbers in the mouse
(Gimap3 と Gimap5 は協調的にマウス体内での T 細胞数を維持する)

著者 Kouta Yano, Christine Carter, Naofumi Yoshida, Takaya Abe, Akiko Yamada, Takeshi Nitta, Naozumi Ishimaru, Kensuke Takada, Geoffrey W. Butcher, Yousuke Takahama
平成 25 年 European Journal of Immunology 掲載予定
(主任教授 高濱洋介)

要旨 獲得免疫の中心的司令塔である T 細胞は、胸腺における分化と選択や、二次リンパ組織における生存維持と活性化など、様々な素過程で制御を受けており、それらを制御する分子機構の解明は免疫学の重要課題である。

本研究で申請者らは、近年 T 細胞の生存制御に関わることが明らかにされつつある Gimap (GTPase of the immunity-associated protein) ファミリー分子に着目した。Gimap ファミリー分子は脊椎動物の免疫細胞に発現される細胞内 GTP 結合タンパク質である。このうち Gimap3 と Gimap5 は、T 細胞の正の選択に伴って発現上昇する分子であり、ともに Bcl-2 ファミリー分子と相互作用する。Gimap5 については、T 細胞数の維持における重要性が報告されているが、Gimap3 の生体内機能は不明であった。そこで本研究では、Gimap3 欠損マウス、Gimap5 欠損マウスおよび

Gimap3/Gimap5 ダブル欠損マウスを作製し、これら変異マウスの表現型を解析した。得られた結果は以下のごとくである。

- 1) Gimap5 欠損マウスでは二次リンパ組織における CD8 T細胞の有意な減少が認められたが、Gimap3 欠損マウスでは免疫細胞数の異常は認められなかった。しかし、Gimap3/Gimap5 ダブル欠損マウスでは、CD8 T細胞だけでなく、CD4 T細胞、B細胞、NK細胞、NKT細胞がいずれも著しく減少していた。
- 2) Gimap3/Gimap5 ダブル欠損マウスにおいて CD4 T細胞と CD8 T細胞の抗原受容体刺激に対する増殖応答の低下と細胞死の亢進が観察された。また、抗原受容体刺激に対する Bcl-2 と Bcl-xL の発現上昇も障害されていた。一方、Gimap3 欠損マウスではこのような異常は認められなかった。
- 3) Gimap3 単独欠損骨髓細胞と野生型骨髓細胞を混合して放射線照射マウスに移植した骨髓キメラマウスを作製し解析したところ、Gimap3 単独欠損骨髓細胞由来 T細胞の減少が認められた。
- 4) Gimap3 遺伝子を強制発現または発現抑制させた野生型骨髓細胞を用いた放射線照射骨髓キメラマウスを作製したところ、Gimap3 の強制発現は T細胞増加をもたらし、Gimap3 の発現抑制は T細胞減少をもたらした。

以上の結果から、Gimap3 はマウス体内で T細胞数の維持に重要な役割を担う分子であり、Gimap3 と Gimap5 は協調的に T細胞数の維持を担うことが明らかになった。本研究の免疫学における学術的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。