

氏名	能 見 圭 子		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	薬学		
学位授与番号	博甲第 2081 号		
学位授与の日付	平成 12 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	自然科学研究科 生体調節科学 専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)		
学位論文の題目	新規免疫抑制剤創生のための標的分子としての CD45 (プロテインチロシンフォスファターゼ活性の調節機構の解明)		
論文審査委員	教授 土屋友房	教授 山本 格	教授 森山芳則

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

近年の移植医療は免疫抑制剤の登場により飛躍的な発展を遂げてきた。しかしながら、現行の免疫抑制剤には副作用という点で改善して行かなければならない問題が多く含まれている。本研究では、移植における拒絶反応に密接にかかわっている T 細胞において、その活性化シグナルの伝達に中心的な役割を果たしているプロテインチロシンフォスファターゼ (PTP) CD45 に注目した。すなわち CD45 の活性調節機構を解明し、それを通して CD45 の機能を抑制することにより特異性の高い新規免疫抑制剤を開発することが可能であると考えた。

本研究では、CD45 の細胞内領域におけるドメイン間の相互作用が活性調節の基本メカニズムであると想定した。まず、CD45 の細胞内領域を 2 つの PTP ドメインとそれに付随する 3 つのドメインに分割し、それぞれの相互作用を酵母 Two-hybrid システムにより解析した。その結果、2 つの PTP ドメインに挟まれ 40 アミノ酸からなるスペーサー領域 (Sp) と 2 番目の PTP ドメイン (D2) が強力かつ特異的に結合していることを見出した。この Sp と D2 の結合は、膜近傍領域および 1 番目の PTP ドメイン (D1) が Sp 側に付加されることにより安定化された。さらに、Sp が連結された D2 はもはや Sp と結合しないことから、Sp と D2 の結合は本来分子内で起きていると推定された。一方、Sp の変異体を多数作製し D2 との結合を解析したところ、Sp 領域の C 末端側の 10 アミノ酸残基が D2 との結合に関与していることを突き止めた。さらに、これらの Sp 変異を完全長の CD45 に導入し、CD45 を欠損する T 細胞株で発現させた。その結果、この再構成した細胞では抗 CD3 抗体に応答した IL-2 の産生が回復されなかった。これらの結果から、CD45 では Sp と D2 が結合することにより活性化型コンフォメーションが形成され、このメカニズムにより T 細胞活性化のシグナルが伝達されていると考えられた。本研究において、このような T 細胞活性化の新規なメカニズムを提示することができ、さらにそれに関わる Sp 領域中の残基を同定することができた。従って、こうした情報をもとに新規な免疫抑制剤を開発することが可能であると考えられ、今後の移植医療への貢献が期待される。

論文審査結果の要旨

臓器などの移植は現代の医療において極めて重要となっており、今後ますます盛んになっていくものと思われる。移植においては免疫抑制剤が必須である。現在いくつかの免疫抑制剤が用いられているが、副作用などに関して問題点があり、さらにすぐれた免疫抑制剤の開発が望まれている。この論文は、移植における拒絶反応に深く関わっている T 細胞の活性化シグナル伝達で中心的な役割を果たしているプロテインチロシンフォスファターゼ CD45 に注目し、その活性化機構を明らかにすることを旨としたものである。この CD45 の機能を特異的に抑える物質は免疫抑制剤として有用であると考えられる。

CD45 タンパク質の活性調節に関与すると考えられる細胞内ドメインを遺伝子操作の手法によりいくつかに分割し、それぞれの役割を酵母の二成分制御系などを利用して解析した。こうして CD45 の活性制御に重要な領域が同定された。また、部位特異的変異体の構築と解析により重要なアミノ酸残基も同定された。このような情報を基に、新たな免疫抑制剤の開発が可能であると考えられる。

以上のように、この研究により T 細胞活性化に関与する CD45 タンパク質の重要な機能ドメインに関する知見が得られた。この論文は学術上興味深いものであり博士の学位に値するものと判断する。