


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論文題目

CTLA-4 Gene Polymorphism at Position 49 in Exon 1
Reduces the Inhibitory Function of CTLA-4 and Contributes
to the Pathogenesis of Graves' Disease

(CTLA-4 exon 1 49番目の遺伝子多型は CTLA-4 の機能を減弱させ、
バセドウ病の病因に関与している)

氏 名 幸喜 毅  印

【 目 的 】

T細胞に抗原を提示されて、T細胞が活性化するには①、②のシグナルが必要である。

① 抗原提示細胞 (APC) のMHCと抗原の複合体とT細胞レセプターの結合と② APC上のB7とT細胞上のCD28との結合である。

CTLA-4は活性化T細胞の表面に発現する蛋白でCD28と相同性があり、APC上のB7と結合する。この結合を介してCTLA-4シグナルは、T細胞の活性化を抑制したり、T細胞をアポトーシスに導き、免疫システムの調節を行っている。CTLA-4蛋白の発現量や機能が低下した場合、T細胞活性化が促進され自己免疫疾患を誘導する可能性がある。これらのことから、近年CTLA-4遺伝子多型と1型糖尿病やバセドウ病との関連が示唆されている。

CTLA-4遺伝子多型によるT細胞活性化への影響を調べ、CTLA-4遺伝子多型が甲状腺自己免疫疾患の発症にどのように関与しているかを検討した。甲状腺自己免疫疾患にはバセ

ドウ病と橋本病がある。

【方法】

対象は63人の甲状腺自己免疫疾患患者（バセドウ病45人、橋本病18人）と健常者43人。

(1) 各対象の exon 1 4 9 番 A/G 遺伝子多型を PCR-RFLP 法にて判定した。

(2) T 細胞を刺激した時に CTLA-4 が発現しているか、flow cytometry で確認した。

(3) 末梢血リンパ球を EBV-transfected B 細胞 (EBB) で刺激し、さらに anti-CTLA-4 Ab で CTLA-4 のシグナルをブロックした。これにより T 細胞活性化がより増幅されることになる。このときの T 細胞増殖を tritium thymidine 取り込みで測定し、増幅率を計算して、CTLA-4 遺伝子多型間で比較した。

【結果】




(1) exon 1 遺伝子多型は健常者と比較して、バセドウ病において、G allele が多く、A allele が少なかった。

(2) EBB で刺激後、T 細胞上に CTLA-4 が確認された。

(3) anti-CTLA-4 Ab は CTLA-4 シグナルをブロックし、T 細胞活性化を増幅させた。増幅率は、A/A allele よりも G/G allele において、より低かった。

【考察】

CTLA-4 シグナルをブロックしたときの、T 細胞活性化の増幅率は G allele において低い。これは G allele CTLA-4 の T 細胞活性化抑制作用が弱いためである。このことから、G allele の存在が CTLA-4 の機能低下と関連しており、バセドウ病などの自己免疫疾患を誘導すると考えられた。

報告番号	* 課程博 論文博	第 号	氏名	幸喜 毅
		平成 14 年 12 月 27 日		
論文審査委員	主査教授	田 中 勇 悦		
	副査教授	松 崎 吾 朗		
	副査教授	野 中 竜 雄		
(論文題目)				
CTLA-4 Gene Polymorphism at Position 49 in Exon 1 Reduces the Inhibitory Function of CTLA-4 and Contributes to the Pathogenesis of Graves' Disease.				
(論文審査結果の要旨)				
上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準につき検討し、以下のような審査結果を得た。				
1. 研究に至る背景と目的				
<p>免疫応答において抗原特異的T細胞が活性化するには2つのシグナルが必要である。1つは、抗原提示細胞(APC)のMHCと抗原ペプチドとの複合体を認識するT細胞レセプターの結合に由来するシグナルと、もう1つはAPC上の共刺激分子B7とT細胞上のCD28との結合に由来するシグナルである。CTLA-4は、活性化T細胞の表面に発現する蛋白で、CD28と同様にAPC上のB7と結合する。この結合を介してCTLA-4は、T細胞の活性化を抑制することにより免疫システムのホメオスタシス維持に働くことが知られている。このような免疫抑制能を持つCTLA-4蛋白の発現量や機能が低下した場合、T細胞活性化が制御されず、その結果、自己免疫疾患を誘導する可能性がある。これまでにCTLA-4遺伝子多型と1型糖尿病やバセドウ病の発症との関連が示唆されている。</p> <p>本研究ではCTLA-4遺伝子多型が甲状腺自己免疫疾患であるバセドウ病と橋本病の発症にどのように関与しているかを解析する目的で遺伝子解析及び試験管内における抗原に対するT細胞増殖応答を比較検討した。</p>				

- 備考
- 1 用紙の規格は,A4とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。

2. 研究内容

63人の甲状腺自己免疫疾患患者（バセドウ病45人、橋本病18人）と健常者43人の末梢血単核球（PBMC）を材料に解析し、以下の新たな知見を得た。

- (1) 各対象のexon 149番『A/G』遺伝子多型をPCR-RFLP法にて判定したところ、exon 1遺伝子多型は健常者と比較して、バセドウ病では、『G/G』alleleが多く、『A/A』alleleは少なかった。
- (2) どのPBMCでも刺激によりCD4陽性T細胞上にCTLA-4が発現した。
- (3) PBMCをEBV感染B細胞株で刺激する系では、抗CTLA-4抗体でCTLA-4をブロックした場合、T細胞活性化がより増幅される。この増幅率をCTLA-4遺伝子多型間で比較した。増幅率は、『A/A』alleleよりも『G/G』alleleにおいて、より低かった。つまり『G/G』alleleのCTLA-4はT細胞活性化抑制能が弱いことが示唆された。以上のことから、exon 149番の『G/G』alleleの存在がCTLA-4の免疫抑制機能低下と関連し、バセドウ病などの自己免疫疾患発症に関連すると考えられた。

3. 研究成果の意義と学術水準

バセドウ病や橋本病などの自己免疫疾患発症には遺伝と環境が関与し、CTLA-4遺伝子多型は遺伝因子の1つであると考えられている。本研究において遺伝子多型がCTLA-4蛋白の機能に影響していることが、抗CTLA-4抗体を用いたT細胞増殖試験により初めて明らかにされた。CTLA-4遺伝子多型がCTLA-4蛋白の機能を低下させ、自己免疫に関連することを示した論文である。

本研究成果は、自己免疫疾患の発症機序の1つを明らかにしたものであり、国際的にも認められる水準にあるものと評価できる。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。