

論文の要約

報告番号	甲 乙	医 第 1181 号	氏 名	矢 野 弘 太
学位論文題目	Gimap3 and Gimap5 cooperate to maintain T-cell numbers in the mouse			
<p>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Giamp3とGimap5を同定し、Giamp3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。</p> <p>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CD8T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、CD8T細胞だけでなく、CD4T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、CD4T細胞とCD8T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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>				