



TITLE:

PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Okazaki, Taku

CITATION:

Okazaki, Taku. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. 京都大学, 2003, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2003-03-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/148707>

RIGHT:

氏名	おか ざき たく 岡 崎 拓
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2584 号
学位授与の日付	平成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科分子医学系専攻
学位論文題目	PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. (免疫受容体 PD-1 は、チロシン脱リン酸化酵素 SHP-2 をリン酸化チロシンにリクルートすることにより B 細胞抗原受容体刺激を抑制する。)
論文調査委員	(主 査) 教授 湊 長博 教授 生田 宏一 教授 本 庶 佑

論 文 内 容 の 要 旨

PD-1 は T 細胞ハイブリドーマに致死刺激を与えた時に特異的に発現が誘導される遺伝子として 1992 年に単離・同定された 1 回膜貫通型の膜蛋白質である。細胞外領域に Ig 様ドメインを有し、CD28/CTLA-4/ICOS とアミノ酸相同性を持つことから、これらの分子とファミリーを形成する。最近学位申請者らのグループにより PD-1 のリガンドが 2 種類同定され、PD-L1 および PD-L2 と命名された。PD-L1/PD-L2 は CD28/CTLA-4 のリガンドである B7.1/B7.2 とアミノ酸相同性を有し、ファミリーを形成する。PD-1 欠損マウスの B 細胞が抗原受容体刺激に対して過剰に反応することから、また PD-1 欠損マウスが自己免疫疾患を自然発症することから、PD-1 は免疫反応を負に制御することが予想されていたが、どういった反応をどのように抑制するかについては不明であった。

PD-1 の細胞内領域と Fc γ RIIB の細胞外領域を融合させたキメラ蛋白質 (FcPD) を用いて B 細胞受容体刺激に対する PD-1 の抑制能が検討された。Fc γ RIIB は抗体の Fc 部分に対する受容体の一つであり、イノシトール脱リン酸化酵素 SHIP を介して抗原受容体刺激を抑制することが知られている。FcPD を B 細胞株 IIA1.6 にレトロウイルスを用いて強制発現させ、IIA1.6 細胞表面上の IgG から入る B 細胞受容体刺激に FcPD が与える影響が検討された。FcPD を B 細胞受容体と共架橋すると、B 細胞受容体刺激により誘導される細胞内カルシウム濃度の上昇、細胞増殖の抑制、各種シグナル伝達分子のリン酸化・活性化が完全に抑制された。また、キメラ蛋白質でなく PD-1 そのものの共架橋によっても抑制効果が認められた。このことから PD-1 は抗原受容体刺激そのものを抑制することにより免疫反応を制御し、自己免疫疾患の発症を抑制していることが示唆された。

この抑制作用には、PD-1 の細胞内領域にあるチロシン残基が必須であった。B 細胞受容体との共架橋によりこのチロシン残基がリン酸化を受け、SH-2 ドメインを有するチロシン脱リン酸化酵素 SHP-2 をリクルートしていた。B 細胞受容体刺激により認められる Ig β , Syk kinase, PLC γ 2 等のチロシンリン酸化が、FcPD の共架橋により抑制されること、また Lyn の酵素活性には FcPD の共架橋が影響を与えないことから、FcPD にリクルートされた SHP-2 が Ig β や Syk といった B 細胞受容体刺激のきわめて上流に位置する分子のチロシンリン酸化を抑制し、不活性化することにより、一連のシグナル伝達を抑制するものと考えられた。

BALB/c PD-1 欠損マウスが心臓特異的自己抗体を伴う拡張型心筋症を発症すること、また PD-1 のリガンドが心臓に発現していることを考えると、何らかの誘因により生じた自己反応性 B 細胞が心筋細胞上の自己抗原と遭遇したとき、B 細胞受容体から入るであろう刺激を、PD-1 がリガンドと結合することにより抑制しているのではないかと考えられた。そして BALB/c PD-1 欠損マウスではこの抑制が破綻しているために、心筋細胞上の自己抗原に遭遇した自己反応性 B 細胞が活性化され、自己抗体を多量に産生するために、心筋細胞が障害を受け、拡張型心筋症を発症すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

学位授与申請者・岡崎拓は、自己免疫疾患の発症制御において重要な役割を果たしている免疫受容体 PD-1 の作用機序を、以下に示す方法により解明した。

PD-1 の細胞内領域と Fc γ RIIB の細胞外領域を融合させたキメラ蛋白質 (FcPD) を、B 細胞株 IIA1.6 に強制発現させ、IIA1.6 細胞表面上の IgG から入る B 細胞受容体刺激に FcPD が与える影響を検討した。FcPD を B 細胞受容体と共架橋する事により、B 細胞受容体刺激により誘導される細胞内カルシウム濃度の上昇、細胞増殖の抑制、各種シグナル伝達分子のリン酸化・活性化が完全に抑制された。また、この抑制作用が、B 細胞受容体との共架橋による PD-1 のチロシンリン酸化、リン酸化チロシンに対するチロシン脱リン酸化酵素 SHP-2 のリクルート、SHP-2 による Ig β 、Syk kinase、PLC γ 2 等のチロシン脱リン酸化を介している事を明かした。

これらのことから、PD-1 は抗原受容体刺激を抑制することにより免疫反応を制御し、自己免疫疾患の発症を抑制していることが示唆された。

以上の研究は免疫受容体 PD-1 による免疫反応抑制機構の解明に貢献し、自己免疫疾患発症機構の解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成15年2月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。