

〈学位論文の紹介〉

Immune tolerance induced by polyethylene glycol-conjugate of protein antigen
(ポリエチレングリコール化学修飾抗原
による免疫寛容誘導)

齊藤 哲也

西村 裕之 (監修)

桐蔭横浜大学工学部材料工学科

(2000年3月15日 受理)

齊藤哲也君は、本学大学院工学研究科材料工学専攻博士後期課程を修了、標記題目の研究により本年3月工学博士の学位を得た。以下はその博士論文の内容を紹介するものである。

生体の免疫系は自己を構成する生体高分子の構造（自己）と、外から侵入する微生物の構造あるいは自己内部から出現する悪性新生物（非自己）を識別してこれを排除し、生体の恒常性を保つきわめて高度なシステムを備えている。免疫系のこのような働きに支障が生じると様々な免疫疾患となって現れる。例えば自己の構造にたいして攻撃をするようになると自己免疫疾患という難病に陥る。また外来の物質に対して過度に反応するならばアレルギー疾患を引き起こす。免疫系の恒常性の維持に中心的な役割をはたしているのはT細胞と呼ばれるリンパ球の一種である。T細胞はひとつひとつが独特の生体高分子の構造（抗原）を認識するように特殊化され、また互いに連絡をとりながら免疫応答をポジティブ、ネガティブに制御している。特定の抗原に対する免疫応答を人為的に制御することは免疫工学のめざす重要な目標である。

本論文のテーマは非免疫原性合成高分子であるポリエチレングリコール(PEG)によって化学修飾を受けた抗原タンパク質が、単に生体において外来の異物（非自己）として認識されなくなるのみならず、生体に投与されると、免疫系がこれをあたかも自己の構成成分（自己）であるかのようにみなす現象（免疫寛容）に関するものである。この現象については約20年前に最初の報告がなされ注目を集めたが、その機序が不明であることからこれまでこの現象を積極的に利用する途が拓かれていなかった。本論文はPEGによる化学修飾抗原のどのような構造が抗原特異的な免疫寛容を誘導する能力に関わるのかというタンパク質化学の観点から、また化学修飾抗原がどのように免疫系のT細胞に認識されるかという細胞免疫学の観点から研究を行ったものである。

本研究において特に評価されるべき特徴は、モデル抗原として卵白アルブミン(OVA)を選び、OVAに特異的なT細胞受容体遺伝子を表現するトランスジェニックマウスを用いてOVA特異的T細胞がPEG修飾OVAをどのように認識するか、また胸腺におけるT細胞の発生のプロセスにPEG修飾OVAの存在がどのように影響するか検討するという、緻密かつ長期間を要する実験計画に基づいた研究法をとった点にある。研究成果として特に注目されるべき点は、PEGによる化学修飾抗原が胸腺において抗原特異的なT細胞のcentral toleranceを誘導する事実を示した点である。化学修飾抗原の投与によってT細胞のcentral tolerance(胸腺における抗原特異的T前駆細胞のクローン除去)を示した実験結果はこれまでに例がなく、今後この研究の成果をきっかけとして、抗抗原特異的な免疫制御の手段としてPEG-修飾抗原が再認識され、今後免疫疾患の治療のみならず、遺伝子治療における諸問題の解決にもこの技術が応用される可能性が期待される。