



---

**胸腺選択における CDR3 鎖長の短鎖化を引き起こす  
要因を探る**

---

18590178

**平成18年度～平成19年度科学研究費補助金  
(基盤研究(C)) 研究実績報告書**

平成20年3月

**研究代表者 尾形雅君  
東北大学大学院医学系研究科助教**

## <はしがき>

T細胞受容体（TCR）の抗原特異性は peptide-MHC 認識部位である相補性決定領域 3（CDR3）によって主に担われている。我々は、その CDR3 の長さが胸腺 T 細胞の分化の過程で短くなる（短鎖化）という興味深い事実を明らかにし、これまで一連の研究を進めてきた。

まず、何故胸腺での選択を通して CDR3 長の短鎖化が起こるのかを理解するために、胸腺 T 細胞亜群間の網羅的な V $\beta$  鎖 CDR3 長解析を行った。その結果、次の興味深い事実が明らかになった。① CDR3 長の短鎖化は CD4 および CD8 の両系列に見られ、未熟 T 細胞から成熟 T 細胞への分化過程で短くなる、②短鎖化は MHC の影響を受け、H-2b マウスは H-2d マウスより短鎖化の程度が大きい、③ CDR3 の短鎖化の程度は V $\beta$  鎖間で異なるが、アミノ酸配列の相同性が高い V $\beta$  鎖では同じ程度である。

これらの結果が示すことは、CDR3 の短鎖化は MHC と同時に V 鎖に大きく依存するということである。TCR/pMHC の結晶学的研究からも MHC  $\alpha$ -helix 上のアミノ酸残基と TCR の V 鎖上のアミノ酸残基が適切な配置を取り、相互作用することが抗原認識に重要であることが知られている。我々は、MHC と TCRV 鎖の特定の残基が適切に配位することができる TCR が「正・負の選択」の過程で選ばれるため、結果的に CDR3 の長さが変化すると推測している。

上記の推測からすれば、当然 V $\alpha$  鎖でも同様の現象が観察されると期待される。しかし、TCR の短鎖化は Va 鎖では観察されないという報告も既にある。そこで、本研究では新たに TCR  $\alpha$  鎖における解析系を構築し、MHC ハプロタイプの異なる congenic マウスを用いて V $\alpha$  鎖 CDR3 長の網羅的解析を行った。その結果、V $\alpha$  鎖では V $\beta$  鎖に比べその程度は小さいが CDR3 長の短鎖化が起こり、V $\beta$  同様に V $\alpha$  鎖に依存することが明らかになった。この事は、我々の推測を重ねて支持するものである。

以上、CDR3 の短鎖化はこれまでの報告と異なり TCR  $\beta$  鎖のみで起こるのではなく、TCR  $\alpha$  鎖でも観察され、MHC と V 鎖の影響を大きく受けることが明らかになった。

本研究課題で構築された新規の解析系は精密な CDR3 長解析が可能であり、免疫学的研究のツールとして特に有用である。選択前および選択後の T 細胞のマーカーとして

の利用や CDR3 長の分布を指標とするレパトア解析など多くの免疫学研究に利用することができる。また、得られた成果は、TCR の特異性や胸腺での選択過程を考える上で重要な研究になると考えられる。

最後に、本課題遂行のために、日本学術振興会より2年間にわたって貴重な研究補助を受け、研究が大幅に推進出来たことに対し、衷心からの感謝を申し上げます。

## 研究組織

研究代表者：尾形 雅君 東北大学大学院医学系研究科 助教

研究分担者：伊藤 恒敏 東北大学大学院医学系研究科 教授

## 交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成18年度	2,200	0	2,200
平成19年度	1,300	390	1,690
総計	3,500	390	3,890

# 研究発表

## (1) 学会誌等

1. Matsutani T, Ohmori T, Ogata M, Soga H, Yoshioka T, Suzuki R, Itoh T.,  
Alteration of T-cell receptor repertoires during thymic T-cell development.  
Scandinavian journal of immunology, 64(1): 53-60, 2006.
2. Nakamura-Kikuoka S, Takahi K, Tsuboi H, Toyosaki-Maeda T,  
Maeda-Tanimura M, Wakasa C, Kikuchi N, Norioka S, Iwasaki M, Matsutani  
T, Itoh T, Yamane S, Takemoto H, Tsuruta Y, Shimaoka Y, Yukioka M,  
Suzuki R, Ochi T.  
Limited VH gene usage in B-cell clones established with nurse-like cells  
from patients with rheumatoid arthritis.  
Rheumatology (Oxford), 45(5):549-557, 2006.
3. Matsutani T, Ohmori T, Ogata M, Soga H, Kasahara S, Yoshioka T, Suzuki  
R, Itoh T.  
Comparison of CDR3 length among thymocyte subpopulations: impacts of  
MHC and BV segment on the CDR3 shortening.  
Molecular Immunology, 44(9): 2378-2387, 2007.
4. Shiobara N, Suzuki Y, Aoka H, Gotoh A, Fujii Y, Suzuki S, Fukui N, Kurane I,  
Itoh T, Suzuki R.  
Bacterial superantigens and T cell receptor beta-chain-bearing T cells in  
the immunopathogenesis of ulcerative colitis.  
Clinical and experimental immunology, 150(1): 13-21, 2007.
5. 松谷隆治、大森毅彦、尾形雅君、曾我浩之、伊藤恒敏  
胸腺選択によるT細胞受容体レパトアとCDR3長の変化。  
リンパ学, 29: 32-35. 2006.
6. 伊藤恒敏  
胸腺は個々のTリンパ球の抗原特異性の決定にどこまで関与しているのか  
リンパ学, 29: 41-42. 2006.
7. 尾形雅君、松谷隆治、伊藤亜里、伊藤恒敏  
iIELによる絨毛上皮細胞のDNA断片化誘発機構と上皮細胞におけるDNA修復機  
構  
リンパ学, 31: 2007. (印刷中)

## (2) 口頭発表

### 1. 尾形雅君、伊藤恒敏

iIEL 活性化による小腸絨毛上皮細胞の DNA 断片化誘発およびその後の DNA 修復機構

第 18 回リンパ系・免疫系懇話会、大阪 (2007)

### 2. 尾形雅君、松谷隆治、伊藤亜里、伊藤恒敏

マウス小腸絨毛上皮細胞における DNA 修復機構

第 112 回日本解剖学会総会、大阪 (2007)

解剖学雑誌 82, 132 (2007)

### 3. 尾形雅君、松谷隆治、伊藤亜里、伊藤恒敏

iIEL による絨毛上皮細胞の DNA 断片化誘発機構と上皮細胞における DNA 修復機構

第 31 回日本リンパ学会総会、仙台 (2007)

リンパ学 30 Suppl, 30 (2007)

### 4. 伊藤亜里、松谷隆治、尾形雅君、伊藤恒敏

生体内 V(D)J 再結合中の胸腺リンパ球における  $\gamma$ -H2AX の検出

第 31 回日本リンパ学会総会、仙台 (2007)

リンパ学 30 Suppl, 39 (2007)

### 5. 伊藤亜里、松谷隆治、尾形雅君、伊藤恒敏

胸腺内 T リンパ球前駆細胞の V(D)J recombination に伴って発現する  $\gamma$ -H2AX の解析

第 37 回日本免疫学会総会・学術集会、品川 (2007)

日本免疫学会総会・学術集会記録 37, 58 (2007)

### 6. 尾形雅君、松谷隆治、伊藤亜里、伊藤恒敏

小腸絨毛上皮細胞における DNA 断片化誘発および DNA 修復

第 113 回日本解剖学会総会、大分 (2008)

解剖学雑誌 83, (2008)

## (3) 出版物

なし

本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録していません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。