

[別紙2]

## 審査の結果の要旨

氏名 小林 弘

本研究は、ヒト T 細胞サブセットによる免疫応答の調節機構の詳細を明らかにする目的で樹立されたモノクローナル抗体、抗 5H9 抗体の対応抗原分子の同定、及びその機能、並びに T 細胞における意義について解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. CD45RA<sup>+</sup>ナイーブ T 細胞サブセットと優位に反応する抗 5H9 抗体の対応抗原分子は、免疫沈降法による解析、及び、レトロウイルスベクターによる発現クローニング法を用いた cDNA クローニングとその DNA 塩基配列の解析の結果から、テトラスパン・スーパーファミリーの CD9 分子であることが示された。

2. ヒト T 細胞上の CD9 分子は、抗 CD3 抗体と抗 5H9 抗体の固相化刺激によって、共刺激活性を誘導し、また、抗 5H9 抗体の単独のクロスリンクによっては、アポトーシスが誘導されたことから、CD3/T 細胞抗原受容体依存性の細胞増殖や非依存性のアポトーシスに参与する機能分子であることが示された。

3. 抗 5H9 抗体が自己応答性の反応を示していると考えられている autologous MLR を有意に抑制し、さらに CD9<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>T 細胞サブセットは、CD45RA<sup>+</sup>CD9<sup>+</sup>T 細胞サブセットと比較して自己抗原( $\beta_2$ -glycoprotein I)との反応性が有意に高いことを示し、CD9<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>T 細胞の中に自己応答性を示す T 細胞を多く含んでおり、自己免疫との関連性を示す CD45RA<sup>+</sup>ナイーブ T 細胞サブセットの一部がテトラスパンファミリー分子 CD9 の発現によって機能制御されている可能性が示唆された。

以上、本論文は、テトラスパン・スーパーファミリーの CD9 分子が、ヒト T 細胞において、CD3/T 細胞抗原受容体依存性の増殖反応、また、非依存性のアポトーシス誘導などの機能分子として存在していることを示し、更に CD9<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>T 細胞が自己反応性に参与している可能性や、CD9 がその調節に関わっている可能性を示し、T 細胞サブセットによる免疫応答調節機構の解明と自己免疫病態の解明へ新たな指針を示した点で重要な貢献をしたと考えられ学位の授与に値するものと考えられる。