

# 論文審査の結果の要旨

氏名 中村 哲夫

本論文は CD4 陽性 T 細胞の初期分化過程を解析したもので、3 章からなる。第 1 章では、Th1, Th2 に共通の前駆細胞の存在について、第 2 章では、CD30 の細胞表面の分化マーカーとしての性格付けについて、第 3 章では、CD30 マーカーを用いた Th1, Th2 細胞間の可変性の検討について述べられている。

第 1 章ではまず、Th1, Th2 細胞が、各々の前駆細胞より独立した分化経路を経て分化するのではなく、刺激に応じて IL-4 と  $\gamma$ -IFN のいずれをも産生しうる前駆細胞（ナイーブ CD4+T 細胞）を共有し、その後、一方のサイトカインの産生能を失って細胞運命の決定が行われる事を示した。これは IL-4 プロモーター支配下にチミジンキナーゼ遺伝子が発現するトランスジェニックマウス由来のリンパ球を用いることにより、一次刺激後 1 日目では将来 IL-4,  $\gamma$ -IFN を産生する両方の細胞が、2 日目では将来の IL-4 産生細胞のみが IL-4 を発現していることを示すことによって証明された。従来、直接的な証明がなく、推測の域を出なかった Th1, Th2 細胞の初期分化過程を明らかにした意義は大きいと思われる。

第 2 章では、従来 Th2 細胞の表面マーカーと考えられていた CD30 分子の発現機序を詳細に解析し、CD30 分子は Th2 細胞の分化に伴い表出される不変的、内在的な表面マーカーではなく、その発現が IL-4 により増強され、 $\gamma$ -IFN により抑制される分子である事を証明した。つまり、Th2 細胞に限らず細胞内の IL-4 シグナルが  $\gamma$ -IFN シグナルに優る状態の細胞は CD30 陽性細胞となる事を証明した。CD30 が IL-4 と  $\gamma$ -IFN により相反的制御を受ける事を初めて証明した意義は大きく、また CD30 の発現解析により IL-4 と  $\gamma$ -IFN シグナルのバランスをモニターできる事が示された事により、今後 IL-4 と  $\gamma$ -IFN による遺伝子発現調節の分子機構の解析の際に、簡便で有用な手段が提供された。

第 3 章ではさらに CD30 の発現解析により IL-4 と  $\gamma$ -IFN シグナルのバランスをモニターできる事を Th1 細胞と Th2 細胞間の可変性の検討に応用し、Th2 細胞分化段階で産生される IL-4 自身が Th2 細胞としての形質維持に重要であり、初期分化段階の Th2 細胞では、 $\gamma$ -IFN により IL-4 シグナルが抑制された状態で、Th1 細胞への分化因子である IL-12 のシグナルが伝達され  $\gamma$ -IFN 産生細胞に変換しうる事を証明した。一方、初期分化段階で IL-4 シグナルを受けた Th1 細胞

には、Th2 細胞への分化因子である IL-4 のシグナルが伝達され IL-4 産生細胞に変換しうる事を証明した。このように、Th1 および Th2 細胞の初期分化過程で Th0 細胞を経る事により産生される IL-4 と $\gamma$ -IFN は、Th1 および Th2 細胞としての形質に”ゆらぎ”を持たせる事を証明した。また、より分化段階の進んだ Th 細胞株では形質は固定しており相互変換は起こらない事を示し、この事は、Th1 および Th2 細胞の不均衡により起こる疾患の治療を考えた場合、まず分化段階の進んだ Th 細胞の形質変換は困難であり、この不均衡の是正には、アポトーシスの誘導などにより分化段階の進んだ Th 細胞を除去した上で、IL-4 あるいは $\gamma$ -IFN および IL-12 により Th1 および Th2 細胞の初期分化をコントロールする方法の妥当性を示し、重要な知見であると考えられる。

共著者が多いが、Y.Kamogawa はトランスジェニックマウスの作製の技術指導、R.K.Lee, S.Y.Nam, E.K.Podack はマウス抗 CD30 抗体の作製、B.K.Al-Ramadi および P.A.Koni はトランスジェニックマウスおよびノックアウトマウスの維持、管理、K.Bottomly および R.A.Flavell は本研究の進行、論文作製に関する指導と、それぞれの役割は限定されており、実質的研究の大部分を主体となって行った論文提出者の寄与が十分であると判断する。

従って、博士（理学）を授与できると認める。