

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 五十嵐 脩

B7-1/B7-2 は抗原提示細胞 (APC) 上の接着分子であり、IL-12 は APC が産生するサイトカインである。本研究は CD4 陽性 T 細胞 - APC 相互作用を介した CD4 陽性 T 細胞の活性化における、B7 と IL-12 の役割の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. B7 による副刺激は、単独で IL-2 の産生を増強するだけでなく、IL-12 による IL-2 レセプター α 鎖 (CD25) の発現を増強することが明らかになった。尚、CD25 は機能的 IL-2 レセプター複合体の構成成分の内、IL-2 との結合性を決定するサブユニットである。
2. この B7 副刺激による CD25 の発現増強は IL-2 非依存的なメカニズムによることが明らかになった。この結果から、B7 副刺激は IL-12 によって誘導されるシグナル、もしくは、IL-12 レセプター (IL-12R) の発現に何らかの影響を与えていると考えられた。
3. 上述の可能性を検討した結果、B7 による副刺激は、IL-12R のサブユニットである $\beta 1$ 及び $\beta 2$ 鎖 mRNA の発現を誘導または増強し、T 細胞表面に機能的 IL-12R の発現を最大限に誘導することが明らかになった。
4. 以上の結果から、CD4 陽性 T 細胞 - APC 相互作用を介した CD4 陽性 T 細胞の至適活性化のメカニズムは以下のように考えられた。1) B7 による副刺激が、CD4 陽性 T 細胞の IL-12R の発現を誘導または増強し、CD4 陽性 T 細胞の IL-12 に対する感受性を高める、2) その結果、IL-12 による CD25 の発現誘導が増強される、3) この CD25 を含む機能的 IL-2R 複合体と B7 副刺激によって誘導または増強された IL-2 との反応が、CD4 陽性 T 細胞の最大限の増殖応答を誘導する。

以上、本論文は APC 由来の分子である B7 と IL-12 の CD4 陽性 T 細胞活性化における共同作用及びそのメカニズムの一端を解明した。IL-12 がナイーブ及びメモリー T 細胞の Th1 への分化誘導に

において重要な役割を果たしていることを考慮に入れると、本研究は Th1 細胞分化のメカニズムを理解するうえで重要な知見を与えていると思われる。よって、学位の授与に値するものと考えられる。