

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 郭 鐺

本研究は臓器移植拒絶反応において重要な役割を演じていると考えられる新たに発見された CD28 共役刺激因子経路ファミリーに属する ICOS-ICOSL 経路に関して、抗-ICOS 抗体を用い、その免疫抑制と他の免疫抑制剤との併用による免疫寛容誘導作用において検討し、下記の結果を得ている。

1. ラット肝臓移植モデルを用い、抗-ICOS抗体単剤治療が、Tリンパ球活性化を抑制することによって、肝臓移植recipient の生存時間が著しく延長される事を示しました。移植臓器組織に於けるリンパ球浸潤を完全に抑制することが出来なかったが、一方、浸潤リンパ球に於けるICOSの発現はほぼ完全に抑制される事が明らかとなった。本結果は、ICOS共役刺激因子経路を介したTリンパ球活性化が移植臓器の拒絶に重要な役割を果たすことを示唆するものであり、共役刺激因子経路を調節することは、移植免疫を抑制する効果的な方法であると考えられる。

2. 抗-ICOS抗体と免疫薬理作用を異にする、免疫抑制剤FK506との併用作用に関して検討を行ったところ、両剤の併用により、長期安定した生存効果が得られ、graft内のリンパ球浸潤が著しく抑制される事が明らかとなった。

3. ラット心臓移植モデルを用い、抗-ICOS抗体とAdCTLA-4Igとの併用により、安定した免疫寛容状態が誘導され、それは免疫調節細胞として注目されるCD4+CD25+Tリンパ球と密接に関連している事が明らかとなった。抗-ICOS抗体投与が、早期の免疫抑制作用と同様に移植免疫寛容維持段階にも、重要な役割を果たしていることを示した。

4. ラット心臓移植モデルを用い、各種AdCTLA4-Igと抗-ICOS抗体、ドナー脾細胞、あるいはドナー骨髄細胞との併用で、それぞれの免疫寛容状態について検討を行ったところ、三つの方法とも長期生存が観察された。中でも、AdCTLA4-Igと抗-ICOS抗体との併用では、有意のCD25+CD4+免疫調節T細胞が誘導され、他の二群と比べ、より安定的な免疫寛容状態が誘導されたものと考えられた。実際の移植臨床への応用として、こうした免疫調節分子を介したregulatory T細胞の誘導による、新しい免疫寛容誘導法を提供した。

以上、本論文は抗—ICOS 抗体を用い、移植モデルに於けるICOS 共役刺激分子としての役割を明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった、新しい ICOS-ICOS Ligand T 細胞共役刺激因子経路の抑制による、移植免疫抑制と免疫寛容のメカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。