

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 生 嶋 秀 人

本研究は、T 細胞の活性化に重要な役割を演じていると考えられる T 細胞表面抗原である CD26 について、その多彩な機能や T 細胞の共刺激のメカニズムを明らかにするため、新たな CD26 結合タンパク質の同定とその機能の検討を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. CD26 の細胞外領域部分を可溶性タンパク質とした可溶性 CD26 (sCD26)の各種細胞に対する結合を検討し、ヒト細胞株である K562 細胞に対する結合を見いだした。K562 細胞から CD26 結合タンパク質を精製し、部分アミノ酸配列を検討したところ、ヒトのマンノース 6 リン酸/インスリン様成長因子 II 受容体(M6P/IGFIIR)の配列と一致することが示された。さらにウサギ抗 M6P/IGFIIR 抗体を用いたウェスタンブロットによっても CD26 結合タンパク質が M6P/IGFIIR であることが示された。
2. CD26 と M6P/IGFIIR の結合はマンノース 6 リン酸(M6P)の添加により阻害されることが示された。さらに sCD26 をグリコシダーゼやホスファターゼによって処理し、M6P/IGFIIR との結合をファーウェスタンブロットで検討して結合の消失が確認され、CD26 と M6P/IGFIIR の

結合は CD26 に付加された糖鎖中の M6P 残基を介した結合であると考えられた。

3. T 細胞に発現している CD26 の M6P 残基の有無を M6P/IGFIIR を用いたファウウェスタンプロットにより検討し、無刺激の T 細胞に発現している CD26 には M6P 残基は検出されないが、活性化 T 細胞の CD26 には M6P 残基が検出されることが示された。
4. 免疫染色により T 細胞の CD26 と M6P/IGFIIR の発現分布を検討し、CD26 を架橋した細胞では CD26 に重なって M6P/IGFIIR の発現が認められることを確認し、架橋によって CD26 と M6P/IGFIIR の会合が誘導される可能性が示された。
5. CD26 の共刺激により増殖させた T 細胞は、M6P による増殖の阻害が認められ、CD26 と M6P/IGFIIR の結合が CD26 による T 細胞の共刺激において重要な役割を果たしていると考えられた。
6. フローサイトメーターを用いて、架橋による CD26 のインターナリゼーションが、M6P の添加によって阻害されることが示された。

以上、本論文は、CD26 に結合し、CD26 を介した T 細胞の共刺激シグナルの伝達に重要な役割を果たす可能性のある分子として、M6P/IGFIIR を見出した。本研究はこれまで未知に等しかった、CD26 を介した T 細胞の共刺激シグナル伝達機構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。