

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 立石 晶子

本研究は免疫寛容において活性化T細胞の抑制をはかるCD25⁺CD4⁺制御性T細胞の抑制機序について、とくに抗原提示細胞機能を抑制する間接的な抑制機序の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

- 1 CD25⁺CD4⁺T細胞、CD25⁻CD4⁺T細胞および抗原提示細胞の共培養系(以下共培養系)において、CD25⁺CD4⁺T細胞が抗原提示細胞からのIL-12の産生を抑制することをELISAおよびRT-PCRを用いて明らかにした。
- 2 共培養系下における外因性IL-12の検討により、CD25⁺CD4⁺T細胞によるCD25⁻CD4⁺T細胞の増殖抑制が回復することをサイミジンアップテイクアッセイおよびCFSE染色法を用いて明らかにし、IL-12産生の抑制がCD25⁻CD4⁺T細胞の増殖抑制に一部関与していることを示した。
- 3 CD25⁻CD4⁺T細胞でみられる刺激後のCD40Lの発現が、CD25⁺CD4⁺T細胞ではほとんど認められないことを示し、制御性T細胞が抗原提示細胞上のCD40を介したIL-12の産生を抑制する可能性を示唆した。
- 4 制御性T細胞の抗原提示細胞抑制機序として、抗原提示細胞上のCD80とCD86に対する作用を検討し、共培養系においてその発現が抑制されることから、抗原提示細胞の活性化抑制を示した。
- 5 アナジーを特徴とする制御性T細胞の増殖機構の検討を行い、CD25⁻CD4⁺T細胞から産生されるIL-2がCD25⁺CD4⁺T細胞の増殖因子の一つであることを明らかにした。

以上、本論文は制御性T細胞の抑制機序における抗原提示細胞の機能を解析することにより、抗原提示細胞機能を抑制する間接的な抑制機序の証明のみならず、その

IL-12 産生抑制が抑制機序に関与することを明らかにした。また 本来はアナジーをその特徴とする制御性 T 細胞の増殖機構についても新たな知見を示唆し得た。本研究は制御性 T 細胞の抑制機序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考えられる。

尚、審査会時点から、論文の内容について以下の点が改訂された。

- 1 共培養条件下での IL-12 の産生に関する追加実験を行い、その結果を加えた。
- 2 T 細胞上の CD40L の発現に関するコントロール実験の結果を加えた。
- 3 イントロダクションおよび考察に関して、記載を充実させ論旨を明確にした。
- 4 不適切な用語を修正した。
- 5 本文の最後に結語を記載した。