

## 審査の結果の要旨

氏名 西本 創

本研究はアレルギー疾患において重要な役割を演じていると考えられるマスト細胞における、TNFレセプタースーパーファミリー共刺激受容体4-1BB(CD137)の働きを明らかにするため、マウス骨髄細胞由来のマスト細胞(BMMC)を用いた系にて解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 4-1BBはマスト細胞において休止状態では表出されないが、抗原とIgEによるFc $\epsilon$ RIの架橋、IL-3、SCF(stem cell factor)といった刺激により表出された。発現のピークは8から12時間後であり、従来考えられていた即時相よりも遅発相における重要性が示唆された。
2. 4-1BBに対する刺激抗体を加えることによりIgEと抗原によるマスト細胞からのサイトカイン分泌を増強するが、ヒスタミン遊離には影響を与えなかった。このことから、マスト細胞上の4-1BBを刺激することはマスト細胞の活性化状態をさらに高めるものと考えられた。
3. 野生型と比べて、4-1BB欠損マスト細胞では細胞増殖が抑制されており、マスト細胞の増殖に4-1BBが必要であることが示された。増殖因子枯渇後の生存には差がみられなかった。
4. 4-1BB欠損マスト細胞ではIgEと抗原刺激によるサイトカイン分泌、ヒスタミン遊離ともに抑制されており、マスト細胞の効果発現における4-1BBの重要性が示された。

また、これらは薬剤による外因的なカルシウムの補充により是正された。

5. 4-1BB 欠損マスト細胞では抗原による刺激後の細胞内カルシウム濃度の上昇が抑制されていた。また、Fyn の活性化に影響がないのに対し、Lyn の活性化が抑制されており、Lyn/Btk/PLC $\gamma$  という古典的なマスト細胞におけるシグナル伝達経路が障害されていた。
6. マスト細胞において最も重要な Src ファミリーの Lyn は 4-1BB と刺激非依存性に結合していた。

以上、本論文はマスト細胞において、共刺激因子 4-1BB がマスト細胞をより完全な活性化状態へ導くことを明らかにした。マスト細胞では T 細胞のように、共刺激の必要性が知られておらず、本研究は初めてマスト細胞における共刺激受容体の必要性を示したと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。