

審査の結果の要旨

氏名 高橋 希

本研究は、活性化抗原や共刺激分子として、ヒト T 細胞の活性化やエフェクター機能に重要だと考えられる CD26 について、成熟 T 細胞、未成熟 T 細胞それぞれにおける発現と機能を明らかにするため、成人末梢血 T 細胞、臍帯血 T 細胞を用い、CD26 の発現パターンと CD26 共刺激による T 細胞活性化様式の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 健常成人末梢血から分離した CD3 陽性 T 細胞について、抗 CD3 抗体+抗 CD28 抗体、または抗 CD3 抗体+抗 CD26 抗体で刺激した場合における活性化様式を、細胞分裂と IL-2 産生を指標として検討した。その結果、CD28 共刺激の場合は、刺激後 1 日目から IL-2 産生、刺激後 3 日目から細胞分裂が確認されるのに対し、CD26 共刺激の場合は、刺激後 2~3 日目から徐々に IL-2 産生が増加し始め、細胞分裂は刺激後 3~4 日目から確認された。また、このときの T 細胞活性化抗原 CD69 の発現パターンを解析すると、CD28 共刺激、CD26 共刺激それぞれにおいて、刺激後 1 日で CD69 の発現が増加していた。これらのことから、CD26 共刺激による T 細胞活性化は、CD28 共刺激よりも遅いことが示された。そしてさらに、抗 CD3 抗体、抗 CD28 抗体、抗 CD26 抗体を同時に処理した場合における CD3 陽性 T 細胞の活性化様式を解析した結果、CD28 共刺激の場合と比較して、CD28・CD26 同時共刺激では IL-2 産生、細胞分裂ともに増強されることが示された。
2. CD26 共刺激が、既知である CD4 陽性 T 細胞の活性化のみならず、CD8 陽性 T 細胞の活性化をも誘導するかという点について、健常成人末梢血から分離した CD8 陽性 T 細胞を用い、活性化に伴うサイトカイン産生を指標として検討した結果、CD8 陽性 T 細胞も CD26 共刺激により活性化し、IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF を産生することが示された。また、CD8 陽性 T 細胞における CD26 の発現パターンについて解析した結果、CD26 の発現パターンは、CD26<sup>high</sup>、CD26<sup>intermediate</sup> (CD26<sup>int</sup>)、CD26<sup>nega</sup> の三相性を示した。そしてさらに、CCR7、

CD45RA の発現量により、CD8 陽性 T 細胞を、ナイーブ、エフェクター、エフェクターメモリー、セントラルメモリーの 4 種のサブセットに分類し、それぞれにおける CD26 の発現パターンについて解析した結果、エフェクターメモリー細胞の一部が CD26<sup>high</sup> 細胞であること、および、ナイーブ細胞が CD26<sup>int</sup> 細胞であることが示された。

3. 臍帯血 T 細胞について、フローサイトメトリーによりサブセット解析した結果、CD25<sup>high</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD4 陽性 T 細胞は CD26 陽性であることが明らかになった。そしてさらに、FOXP3 の発現を解析した結果、CD25<sup>high</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD4 陽性 T 細胞は FOXP3 陽性の制御性 T 細胞 (Treg) であることが示された。このことから、臍帯血における Treg は CD26 陽性細胞であることが明らかになった。また、静止期の臍帯血 Treg は、成人末梢血 Treg よりも抑制機能が弱い、増殖刺激を受けることで、その機能が増強されることが示された。

以上、本論文は、CD26 共刺激による成人末梢血 T 細胞の活性化が CD28 共刺激の場合と大きく異なること、および、CD26 が CD28 と協調的に作用して T 細胞活性化を増強することを明らかにした。また、CD26 が既知であった CD4 陽性 T 細胞だけでなく、CD8 陽性 T 細胞においても共刺激分子として機能することを見出した。さらに、臍帯血における Treg が CD26 陽性細胞であること、および、増殖刺激によって臍帯血 Treg の抑制機能が増強されることを明らかにした。本研究は、これまで未知に等しかった、成人末梢血 T 細胞、臍帯血 T 細胞、臍帯血 Treg における CD26 の発現と機能的特徴を明らかにしたことにより、T 細胞による免疫応答や、その後に生じる炎症反応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。