

氏 名	くに とみ あ か ね 富 士 (医 学)
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2270 号
学位授与の日付	平 成 12 年 7 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Vascular endothelial cells provide T cells with costimulatory signals via the OX40/gp34 system. (血管内皮細胞は OX40/gp34 系を介して T 細胞に補助シグナルを与える。)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 畑 龍 俊 教 授 桂 義 元 教 授 内 山 卓

論 文 内 容 の 要 旨

TNF 受容体ファミリーに属する OX40 は、活性化 T 細胞、HTLV-I 感染 T 細胞株に発現し、同じファミリーに属する CD27, CD30, 4-1BB と同様に補助シグナル分子として機能すると報告されている。一方、そのリガンドである gp34 は一部の HTLV-I 感染 T 細胞株、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC)、および樹状細胞に発現する。特に血管内皮細胞に発現する gp34 は、活性化 T 細胞との接着に関与することが明らかにされた。そこで、HUVEC と CD4⁺T 細胞を用いて、血管内皮細胞による T 細胞増殖促進作用における OX40/gp34 系の役割を検討した。

磁気ビーズを用いて分離した CD4⁺T 細胞を、X 線照射した HUVEC の存在下に抗 CD3 抗体固相化ビーズ、PHA、あるいは ConA で刺激し、5 日後に ³H-thymidine の取り込みを測定し T 細胞の増殖を検討した。いずれの刺激でも HUVEC と共培養した場合には、T 細胞の増殖の亢進を認めた。この増殖亢進は抗 OX40 抗体、あるいは抗 gp34 抗体でほぼ完全に阻害されたので、HUVEC は OX40/gp34 系を介して T 細胞へ補助シグナルを与えることが示された。次に paraformaldehyde で固定した HUVEC を用いて同様の実験を行い、放射線照射した HUVEC と同様の結果を得たので、この T 細胞の増殖亢進が HUVEC から産生されるサイトカインなどを介するものではないと考えられた。OX40/gp34 系は、T 細胞において IL-2 産生を促進することが報告されているので、CTLL-2 bioassay を用いて IL-2 産生を検討したところ、HUVEC の刺激がない T 細胞に比べて、HUVEC と共培養した T 細胞の IL-2 の産生は亢進していた。さらに、同様の実験系に抗 IL-2 受容体 α 鎖抗体および抗 IL-2 受容体 β 鎖抗体を添加することにより T 細胞の増殖亢進は完全に阻害されたので、産生された IL-2 が HUVEC と共培養した T 細胞の増殖亢進に関与していると考えられた。最後に、血管内皮細胞により T 細胞の増殖促進作用に関わることが既に報告されている CD2/LFA-3, ICAM-1/LFA-1, VCAM-1/VLA-4 系と OX40/gp34 系とを比較検討した。LFA-3, ICAM-1, VCAM-1, および gp34 に対する抗体を同様の実験系に添加し、T 細胞の増殖亢進に対する阻害作用を比較したところ、いずれの刺激においても抗 gp34 抗体は他の抗体に比べ強い増殖阻害作用を示した。さらに、増殖阻害作用を認めた抗 LFA-3 抗体、抗 ICAM-1 抗体などとの組み合わせにおいても、抗 gp34 抗体を加えることによって増殖阻害作用が増強した。

以上の結果より OX40/gp34 系は血管内皮細胞と T 細胞の相互作用において、細胞接着だけでなく T 細胞への補助シグナルの伝達にも重要な働きをしていることが分かった。またこの結果は、HUVEC 上の gp34 が OX40 発現 T 細胞に補助シグナルを与えることにより T 細胞の免疫応答にも関与している可能性を示している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

OX40 は、活性化 T 細胞、HTLV-I 感染 T 細胞株に発現し、補助シグナル分子として機能する。そのリガンドである gp34 は、一部の HTLV-I 感染 T 細胞株、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC)、および樹状細胞に発現する。血管内皮細胞に発現する gp34 は活性化 T 細胞との接着に関与するので、本研究では、HUVEC とヒト末梢血 CD4⁺T 細胞を用いて、

血管内皮細胞のT細胞増殖促進作用における OX40/gp34 系の役割を検討した。

まず、CD4⁺T 細胞を X 線照射した HUVEC の存在下に抗 CD 抗体固相化ビーズ、PHA, あるいは ConA で刺激し、T 細胞の増殖を検討した。いずれの刺激でも HUVEC との共培養により T 細胞の増殖は亢進し、この増殖は抗 OX40 抗体、あるいは抗 gp34 抗体でほぼ完全に阻害されたので、HUVEC は OX40/gp34 系を介して T 細胞へ共刺激を与えることが示された。次に、IL-2 産生を検討したところ、HUVEC と共培養した T 細胞の IL-2 産生は亢進し、この IL-2 が T 細胞の増殖亢進に関与していると考えられた。最後に、血管内皮細胞から T 細胞への共刺激に関与する接着分子と OX40/gp34 系とを比較したところ、他の接着分子に対する抗体に比べ抗 gp34 抗体はより強い増殖阻害作用を示した。

以上の結果から、OX40/gp34 系は血管内皮細胞から T 細胞への共刺激に関与することが明らかとなった。

本研究は、血管内皮細胞と T 細胞の相互作用の解明に貢献し、T 細胞の局所免疫応答などの免疫反応や、自己免疫疾患、血管炎などの病態の解明、治療応用に寄与するところが多い。従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお本学位授与申請者は平成12年5月18日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。