京都大学	博士（医学）	氏　名	岡田(橋本)　睦実
論文題目	The CD70-CD27 interaction during the stimulation with dendritic cells promotes naïve CD4+ T cells to develop into T cells producing a broad array of immunostimulatory cytokines in humans（ヒト樹状細胞刺激における CD70-CD27 シグナルは、ナイーブ CD4+ T 細胞が広汎な免疫賦活性サイトカインを産生する T 細胞に分化するのを促進する。）		

（論文内容の要旨）

マウス樹状細胞(DC)上に発現する腫瘍壊死因子(TNF)ファミリー分子 CD70 は、そのレセプターである T 細胞上の CD27 に結合することにより、$CD8^+$ T 細胞反応および T ヘルパー(Th)1 反応を誘導するうえで重要な役割を担うことが示されている。したがって、CD70-CD27 シグナルの制御が種々の免疫関連疾患の治療につながることが期待される。しかし、①ヒト primary DC が CD70 を発現するか、②ヒト DC による刺激の際に、CD70-CD27 シグナルがナイーブ $CD4^+$ T 細胞の機能分化を促進するかといった、ヒト DC-T cell interaction における CD70 の重要性については検討されていなかった。

まず、ヒト primary DC サブセットである myeloid DC (mDC)、plasmacytoid DC (pDC)における CD70 の発現を検討したところ、これらの DC は、炎症性サイトカインと CD40 リガンド(CD40L)、または Toll-like receptor(TLR)リガンドと CD40L の刺激により CD70 を発現した。また、mDC は thymic stromal lymphopoietin(TSLP)とプロスタグランジン E_2(PGE_2)の刺激によっても CD70 を高発現した。一方、DC の刺激を受けたナイーブ $CD4^+$ T 細胞上にも CD70 が誘導された。

次に、$CD4^+$ T 細胞の機能分化における CD70 シグナルの役割を調べるために、抗 CD70 阻害抗体の存在下・非存在下で、ナイーブ $CD4^+$ T 細胞を抗 CD3/CD28 結合ビーズと CD70 transfectant にて刺激し、T 細胞によるサイトカイン産生を検討した。その結果、CD70 シグナルは、ナイーブ $CD4^+$ T 細胞に Th1 サイトカイン(IFN-γ)、Th2 サイトカイン(IL-4, IL-5, IL-13)、IL-2、TNF-α といった広汎な免疫賦活性サイトカインの産生能を付与することがわかった。

さらに、$CD70^+$ DC とナイーブ $CD4^+$ T 細胞との相互作用における CD70 シグナルの役割を調べるために、TSLP と PGE_2 で刺激した mDC と同種ナイーブ $CD4^+$ T 細胞の共培養系に、抗 CD70 阻害抗体、CTLA-4/Fc キメラ蛋白、またはその両者を添加し、T 細胞によるサイトカイン産生を検討した。その結果、CD70-CD27 シグナルは B7-CD28 シグナルと協同して、T 細胞による Th1 サイトカイン、Th2 サイトカイン、IL-2、TNF-α の産生を促進する一方、免疫抑制性サイトカインである IL-10 の産生を抑制することがわかった。

一方、TLR9 リガンド CpG DNA と CD40L で刺激した $CD70^+$ pDC とナイーブ $CD4^+$ T 細胞の共培養系では、B7 シグナルが優位に働き、CD70 シグナルの関与は限定的であった。

一般に、DC がナイーブ $CD4^+$ T 細胞の機能分化を誘導する際に送るシグナルは、①広汎なサイトカインの産生を包括的に誘導する「基本シグナル」と、②Th1, Th2 といった特定のタイプのサイトカインを誘導する「分極化シグナル」に分けられる。本研究で解析した CD70-CD27 シグナルは、Th1 のみならず Th2 も含む種々の免疫賦活性サイトカインの産生を誘導することにより、広汎な免疫反応を活性化する重要な「基本シグナル」と考えられる。したがって、このシグナルを増強あるいは減弱させることが、癌や炎症性疾患といったさまざまな免疫関連疾患の新規治療につながることが示唆される。

（論文審査の結果の要旨）

マウス樹状細胞(DC)上に発現するTNFファミリー分子CD70は、T細胞反応の誘導に重要であることが示されているが、ヒトにおける解析は乏しい。本研究では、(1)ヒトDCがCD70を発現するか、(2)CD70が、ヒトDCによるナイーブCD4+T細胞の活性化においてどのような役割を果たすか、について解析した。

(1)では、健常人末梢血より単離したmyeloid DC(mDC)、plasmacytoid DC(pDC)が、TLRリガンドとCD40Lの併用により、またmDCはIL-7様サイトカインTSLPとプロスタグランジンE_2によってもCD70を高発現した。

(2)では、i)ナイーブCD4+T細胞を抗CD3/CD28結合ビーズとCD70トランスフェクタントにて刺激する系、および、CD70を高発現するii)mDCもしくはii i)pDCと同種ナイーブCD4+T細胞の共培養系に抗CD70阻害抗体を添加する系で、T細胞のサイトカイン産生能を検討した。i)、ii)で、CD70はCD4+T細胞に、Th1,Th2を含む広汎な免疫賦活性サイトカインの産生能を付与し、ii i)では、CD70の関与は限定的であることがわかった。

本研究は、ヒトDCによるT細胞活性化におけるCD70の機i能の解明に貢献し、この分子が炎症性疾患の病態形成に関与し新規治療の標的となりうることを示唆する点で、臨床医学の発展に寄与するところが大きい。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、本学位申請者は平成21年10月5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。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降