民族众多，由于历史、地理、传统等原因，保存着许多相对隔离群体，这是我们开发人类遗传病相关基因研究一项不可多得的资源优势。充分利用我国丰富的家系资源，迅速开展多基因疾病全基因组扫描和分型的连锁分析研究，对推动我国遗传病研究和提高我国人类遗传学科研水平具有极为重要的现实意义。相信经过不懈的努力，中华民族将来一定能在人类基因组研究中占有自己应有的一席之地。

4 结语

综上所述，要掌握基因克隆技术，其知识需要了解疾病的病理、真核基因的结构、所有已知致病基因的改变方式，其技术则综合了遗传学、分子生物学的几乎所有技术。而其最重要的则是疾病家系的获得。人类基因组计划为基因克隆奠定了基础，而每一基因的成功克隆都进一步丰富了“遗传图”、“物理图”、“转录图”与“序列图”。不久的将来，我们将第一次从分子水平上全面认识自我，实现真正掌握自己命运的宏伟目标。

关键词：基因定位；疾病/病因学
中图法分类号：R394 文献标识码：A

参考文献：

[1] The U S. Human Genome Project: The First Years F Y. 1991 1995. by NTH and DOE. 21.
[2] Marshall E. The genome project's conscience[J]. Science, 1996, 274(5287): 488—490.
[3] Kahn P. Coming to grips with genes and risk[J]. Science, 1996, 274(5287): 496—498.
[4] R. M特怀曼[英]著. 陈 淳, 徐 沁译. 高级分子生物学要义[M]. 北京: 科学出版社, 2001. 95.
[5] 谷志远. 现代医学分子生物学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1998. 159—161.
[6] International Human Genome Sequence Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome[J]. Nature, 2001, 409: 860—921.
[7] Venter J C, Adams M D, Myers E W, *et al*. The sequence of the human genome[J]. Science, 2001, 291(16): 1304—1351.
[8] Iander E S. The new genomics: global views of biology[J]. Science, 1996, 274(5287): 536—539.
[9] Goffeau A, Barrell B G, Bussey H, *et al*. Life with 6000 genes[J]. Science, 1996, 274(5287): 546—547.
[10] 罗会元. 人类遗传学问题与方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 257—258.
[11] 张安平, 张学军, 朱文元. 疾病相关基因定位的全基因组扫描策略与方法[J]. 疾病控制杂志, 2001, 5(2): 135—138.
[12] 况少青, 傅 刚, 陈 竺. 微卫星标记分析在人类基因组多样性研究中的应用[J]. 国外医学遗传学分册, 1997, 20(1): 5—7.
[13] William D, Hillary K, Stephen E, *et al*. A genetic map of the mouse suitable for typing intraspecific crosses[J]. Genetics, 1992, 131: 423—447.
[14] Krushkal J, Xinopg M, Ferrell R, *et al*. Linkage and association of adrenergic and dopamine receptor genes in the distal portion of the long arm of chromosome 5 with systolic blood pressure variation[J]. Hum Mol Genet, 1999, 7: 1379.
[15] June L D, Yoshihiko K, Simon T, *et al*. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes[J]. Nature, 1994, 371(8): 130—136.
[16] Pandey J, Chellani H, Garg M, *et al*. Congenital sulfhemoglobin and transient methemoglobinemia secondary to diarrhoea[J]. Indian J Pathol Microbiol, 1996, 39(3): 217—220.
[17] Lin Y C, Sun G H, Lee Y M, *et al*. Cloning and characterization of a complementary DNA encoding a human epididymis-associated disintegrin and metalloprotease 7 protein[J]. Biol Reprod, 2001, 65(3): 944—950.
[18] Bohm B B, Aigner T, Blobel C P, *et al*. Highly enhanced expression of the disintegrin metalloproteinase MDC15 (metargidin) in rheumatoid synovial tissue[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(9): 2046—2054.
[19] Cal S, Arguelles J M, Fernandez P L, *et al*. Identification, characterization, and intracellular processing of ADAM-TS12, a novel human disintegrin with a complex structural organization involving multiple thrombospondin 1 repeats[J]. J Biol Chem, 2001, 276(21): 17932—17940.
[20] Gottschalk G, Malberg K, Arndt M, *et al*. Matrix metalloproteinases and TACE play a role in the pathogenesis of endometriosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2000, 477: 483—486.

（编辑 郭建秀）

文章编号：1000-5404(2003)04-0351-03

综述

ICOS：一种重要的新型诱导共刺激分子

ICOS: a new important costimulatory molecule

许雪青 综述，白 云 审校 （第三军医大学基础医学部分子遗传学教研室，重庆 400038）

抗原特异性T淋巴细胞免疫应答的有效产生及维持需要2种信号——MHC-肽提供的特异性的抗原信号，以及由APC表面共刺激分子提供的共刺激信号（Costimulatory signal）。随着研究的深入，这一观点逐渐得到广泛认可[1,2]。在T细胞活化的不同时空阶段，多种共刺激分子发挥着不同的调控作用。CD28/CTLA-4—B7-1/B7-2共刺激途径是研究最早最深入的共刺激途径之一，来自该途径的共刺激信号对T细胞的活化和耐受发挥着重要调节作用。但众多证据，例如CD28缺失的小鼠仍能产生一定的免疫应答[3]，表明CD28并不是惟一的共刺激分子。

作者简介：许雪青（1979—），男，湖北省京山县人，硕士，主要从事T细胞活化机制方面的研究。电话：(023)68752258

收稿日期：2002-02-03；修回日期：2002-07-09

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1999 年, Hutloff 等发现了一种结构和功能与 CD28 相似的分子, 其表达受到 TCR 信号的诱导, 局限于活化后的T 细胞上, 故命名为诱导共刺激分子— ICOS(Inducible COStimulate)[4]。该分子与 CD28、CTLA4 具有约 20%的同源性, 故被归 CD28 家族。其配体 ICOSL(B7h, B7-H2, GL50)和 B7-1/B7-2 具有较高同源性, 被归为 B7 家族[5]。目前研究结果表明, ICOS 是一种重要的共刺激分子, 它在 T 细胞增殖和活化中, 在 Th1、Th2 效应细胞发挥作用的过程中以及在 T/B 细胞协同作用、抗体产生和类型转换中, 均发挥着至关重要的作用。而且多种疾病的动物模型研究表明, 以 ICOS 途径为靶点的免疫调节对包括自身免疫性疾病和移植免疫的长期耐受的形成均有着重要的临床治疗意义。现对这一重要免疫分子的研究情况作一综述。

1 ICOS 的基因及蛋白质结构

ICOS 和 CD28 和 CTLA-4 同源, 被认为是 CD28 家族的第三个成员。其基因和 CD28、CTLA-4 相邻, 位于人 2q33 或鼠的 1 号染色体上。在人类, 这三个基因按 *CD28*、*CTLA-4*、*ICOS* 的顺序组成一个紧密连锁簇, 提示这些基因可能来自同一祖基因的复制, 而且与紧密连锁的细胞因子基因的表达调节相似, 这些基因的表达可能受到协同调节, 染色体结构上的局域变化影响到整个基因座。此外, 该区域碱基由于和 I 型糖尿病(IDDM)相关, 故被称为 IDDM5.1[6]。

ICOS cDNA 全长为 2 641 个碱基, mRNA 开放阅读框编码 199 个氨基酸的蛋白质[4]。序列对比分析发现该蛋白质序列与 CD28 和 CTLA-4 各具有约 24%和 17%的同源性。免疫沉淀实验显示 ICOS 是一约(55 ~ 60)× 10^3 的由二硫键连接的二聚合体, SDS-PAGE 纯化后发现T 细胞表面表达的 ICOS 为一同源二聚体, 其两条链的差异仅在于翻译后修饰的不同。ICOS 的晶体结构还未得到解析, 但根据生物信息学的预测成熟后的 ICOS 为 I 型跨膜分子, 由一个 IgV 结构域, 一个约 23 个氨基酸的跨膜区, 以及一个 35 个氨基酸的胞浆区组成。这个结构和 CD28 和 CTLA-4 非常相似。位于 CD28 分子中第 141 位的丝氨酸——该氨基酸也存在于 CTLA-4 中, 可能与同源二聚体单链之间的二硫键的形成有关, 在 ICOS 中位于第 136 处。其蛋白结构上有两个假想的 N-端糖基化位点, 未糖基化的单体分子量约为 20 kD。而从活化后 T 细胞表面分离的 ICOS 为二硫键连接的糖基化同源二聚体, 约(55 ~ 60)× 10^3。大鼠和小鼠的 ICOS 之间的同源性较强(85%一致性)。ICOS 胞浆区含有 YMFM 基序, 和 CD28 具有的 YMNM 基序类似, 能结合磷脂酰肌醇 3 激酶的 p85 亚单位。但 ICOS 不含 SH3 激酶结合位点(PYAP), 后者存在于 CD28 中, 被认为对细胞的增殖和 IL-2 的分泌十分重要[7]。在胞外区, ICOS 缺乏 MYPPPY 基序但含有 FDPPPY 基序, 前者保守存在于 CD28 和 CTLA-4 中, 被认为是 CD28 和 CTLA-4 结合 B7-1/B7-2 的重要部位, 而后者不能结合 B7-1/B7-2, 可能在 ICOS-ICOSL 相互作用中十分重要。

ICOS 的配体 ICOSL(又称 B7-H2、GL50, 在小鼠上称为 B7h、B7RP-1)和 B7-1/B7-2 具有较高同源性, 被归为 B7 家族[5]。主要表达在 B 细胞上, 在 DC 和 Mφ 上也有表达。但 ICOSL 不仅仅表达在造血细胞上, 当受到炎症刺激时也表达于其他一些组织细胞上, 这点和 B7-1/B7-2 不同[8]。

2 ICOS 的分布及表达

和 CD28 组成性表达于 T 细胞上不同, ICOS 的表达是诱导性的, 仅局限于活化后的 T 细胞上和记忆 T 细胞上。Hutloff 等在制备活化后的 T 细胞单抗的过程中发现了 ICOS, 他们观察到 ICOS 特异性的单抗不和人外周血静息的T 细胞反应, 但能显染刺激 TCR 活化后的 $CD4^+$和 $CD8^+$T 细胞, 由此认为 ICOS 仅表达于活化的 T 细胞上, 而不表达于静息 T 细胞上[4]。在随后的实验中[7], Katja 等用敏感度更高的 PE 偶联 ICOS 单抗 F44 来检测外周血T 细胞 ICOS 的表达情况, 发现所有的静息 $CD8^+$ T 细胞都是 ICOS 阴性, 但有 5% ~ 10% $CD4^+$ T 细胞表现出 ICOS 阳性。进一步研究表明: 这些需用敏感度更高的手段才能检测出 ICOS 表达的 T 细胞, 不表达 CD69, 和 CD25 的表达也负相关, 但和 CD45RO 的表达正相关。提示与以前的认识相反, ICOS 也存在于部分静息的 T 细胞上, 而从这部分T 细胞的膜分子表型来看, 可能是记忆性 T 细胞[7]。免疫组化分析表明 ICOS 在体内高表达于扁桃体的生发中心周围以及胎儿的髓质和人幼年胸腺上[9], 提示 ICOS 对于 T/B 细胞的协同, B 细胞的成熟以及 T 细胞的早期个体发育起重要作用。也有报道大鼠 B 细胞上也可表达 ICOS, 但在其它物种的 B 细胞上却没有[10]。

ICOS 的表达同时受到 TCR 和 CD28 信号的影响。单独用 PMA 和钙离子载体刺激 $CD4^+$ T 细胞只能观察到很少的 ICOS 表达, 而联合二者则能引起 ICOS 的持续表达[10]。在联合刺激时加入环胞素 A 能使 ICOS 的表达减少到 PMA 单独刺激的水平。CD28 共刺激能增强 ICOS 的表达, 而在缺失 B7-1/B7-2 时 ICOS 的上调表达显著减少, 提示很可能以前某些被认为是 CD28 的功能实际上与 ICOS 有关。但是 ICOS 的表达并不完全依赖于 CD28 的信号。正常人外周血有部分 $CD8^+$T 细胞不表达CD28, Beier 等[7]发现用 CD3 单抗刺激这些 $CD8^+CD28^-$ T 细胞也能诱导出 ICOS 的表达, 并在随后用磁珠包裹的 OKT3 刺激高纯度的 $CD8^+CD28^-$T 细胞的实验证实了这一点。而 CD28 基因敲除小鼠的 T 细胞也能诱导表达出 ICOS, 其免疫应答能受到 ICOS-Ig 融合蛋白的调节, 进一步证实了 CD28 并不是 ICOS 表达所必须的。另外有研究发现, 在 T 细胞分化的起始阶段, Th1 和 Th2 均可上调表达 ICOS, 但随后 Th2 刺激的 ICOS 水平维持在高水平而 Th1 的则逐渐减少[11]。

3 ICOS 共刺激途径的生理功能

3.1 为 Th 细胞的有效增殖和活化提供共刺激信号, 在活化后 Th 细胞的效应功能的维持上发挥重要作用

自 ICOS 被发现以来, 人类已积累了大量的实验数据。Hutloff 等[4]在体外用亚剂量的 CD3 单抗刺激 T 细胞后, 配体或抗体引起的 ICOS 交联能促进 T 细胞增殖和 IL-4、IL-10 等多种细胞因子的分泌。Dong 等[9]利用基因敲除技术研究了 ICOS 对 T 细胞活化的影响, 他们发现固相交联的抗 CD3 单抗刺激 T 细胞 3 d 后, *ICOS*$^{-/-}$ 小鼠的 T 细胞增殖数明显少于对照组; ELSA 分析表明 *ICOS*$^{-/-}$ 小鼠的 T 细胞分泌的 IL-2 远少于正常小鼠T 细胞。这些数据显示, 交联 ICOS 产生的信号能促进 T 细胞的增殖和

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

多种细胞因子的分泌。

但进一步的研究发现, 在静息 T 细胞活化的早期阶段 ICOS 的共刺激作用不是主要的, 无法与 CD28 相比。在亚剂量的 anti-CD3 单抗浓度下, 体外交联人或鼠 T 细胞上的 ICOS 能刺激 T 细胞增殖, 但相对而言 CD28 更有效[4,12]。ICOS 的刺激能促使 T 细胞分泌少量 IL-2 以供 T 细胞的起始增殖所需, 但其剂量并不足以维持持续的 T 细胞增殖应答[13]。这些试验结果表明 ICOS 参与了静息 Th 细胞的有效增殖, 但并不起主要作用。这其中的原因可能与 ICOS 主要表达在活化后的 T 细胞上, 而静息 T 细胞中只有部分表型成记忆性 T 细胞的才表达有关[7]。

与其表达特性相对应, ICOS 介导的共刺激信号可能更重要的在于其调节活化后 T 细胞和效应 T 细胞, 维持这些 T 细胞的效应功能。多个试验表明[4,14,15], 刺激性的 ICOS 单抗或者 ICOS-Ig 融合蛋白都能增强活化后的 T 细胞分泌 IL-4, IL-5, IL-10, IFN-γ, TNF-α 以及 GM-CSF。而 Beier 等[7] 发现单独用 OKT3 刺激, T 细胞活化后伴随的是 AICD 引起的凋亡。同时提供 ICOS 供刺激信号则能显著提高 T 细胞的存活率, 证实了 ICOS 信号能抑制活化后的 T 细胞因发生 AICD 而死亡以维持效应 T 细胞的数量。基于基因敲除的动物试验也表明, ICOS 敲除后, 分化后的 T 细胞不能分泌 IL-4, 而且在再次刺激中也不能分泌 IL-2, 表明 ICOS 尽管对 T 细胞活化的初始阶段的 IL-2 分泌影响不大, 但可能对效应阶段的 IL-2 分泌十分重要。在呼吸道变态反应疾病模型中, T 细胞致敏 21 d 后, 利用 ICOS-Ig 阻断 ICOS 信号通路可以显著改善肺部炎症, 但阻断相同时段的 CD28-B7 信号却没有效果[16]。阻断 CD28 和 CD40 信号能抑制移植带来的急性排斥反应已经得到了证实, 但无论是用抗体或融合蛋白, 还是用敲除基因的手段来阻断, 移植受体最终仍会发生慢性排斥反应。这可能与 CD28 和 CD154(CD40L) 在记忆和效应 T 细胞的产生和功能维持上作用并不重要有关。而在 Ozkaynak 等研究的一个心脏移植模型[17] 及最近的一个肝移植实验[18] 中, 利用单抗或 ICOS-Ig 融合蛋白来阻断 ICOS 共刺激可以显著延长移植物的存活, 防止移植诱导的动脉粥样硬化的产生, 避免了慢性排斥的产生。阻断 ICOS 途径在防止慢性排斥的发生上的显著作用与阻断 CD28 和 CD154 途径形成对比, 显示与 CD28 不同, ICOS 途径可能更重要的在维持活化后 T 细胞及记忆性 T 细胞的存活和功能效应上发挥着重要作用。

综合分析已有的大量实验数据可以认为, ICOS 提供的共刺激信号可能对 Th 细胞的有效增殖和活化有一定的辅助作用, 但与其表达特性相对应, 其更重要的意义可能在于它在维持活化后 T 细胞及记忆性 T 细胞的存活和功能效应上发挥着重要作用。

3.2　调节 Th1/Th2 应答, 增强多种细胞因子的诱导产生

早期大多数研究显示 ICOS 在 Th2 应答中发挥重要作用。例如在体外培养 Th2 细胞时, 阻断 ICOS 途径能抑制这些细胞介导 Th2 型炎症的能力[11]。类似的, 在过敏性呼吸道疾病的动物模型中, 阻断 ICOS 途径, 虽然不能影响 Th2 分化但能抑制 Th2 效应[14]。而且有研究表明, ICOS 拮抗剂的加入能引起分化后的 Th1 细胞数量多于 Th2 细胞[16]。最后, ICOS 基因敲除小鼠分泌 Th2 型免疫球蛋白的能力减弱, 并且容易用 OVA 诱导出肺部炎症, 同时伴有 IL-4 和 IL-13 分泌的减少[19]。这些数据使人们认为 ICOS 主要调节 Th2 应答, 产生相应细胞因子。

但最近的一些结果表明, ICOS 在 Th1 应答中也发挥着重要的作用。Hutloff 等发现 ICOS 刺激能引起 IFN-γ 和 TFN-α 的分泌。而在某些特殊情况下, ICOS 刺激也能引起 IL-2 的分泌[4]。还有研究表明, 在体外培养 TCR 转基因的脑膜炎 T 细胞时, 阻断 ICOS 途径能防止正常小鼠发生 Th1 介导的 EAE[21]。此外, 加入 B7RP-1-Ig 能同时增强小鼠的 Th1 和 Th2 应答[19,20]。与之相对应, ICOS-Ig 则能同时抑制 Th1 和 Th2 型细胞因子的分泌[14,22]。而在最近, Hancock 及其同事在主要由 Th1 介导的心脏移植排斥模型中发现, 阻断 ICOS 途径能防止移植后的心脏发生急性排斥和慢性排斥, 使移植物长期存活。这一过程同时伴有细胞因子, 尤其是 IFN-γ 和 IL-10 的上调表达受抑, 进一步证实 ICOS 参与了 Th1 依赖的免疫应答[17]。

3.3　促进 T/B 细胞协同, 影响抗体类型转换, 与其它共刺激途径相互作用

ICOS 刺激在 T 细胞对 B 细胞的协同作用中扮演着重要角色。可溶性的 B7H2-Ig 转基因小鼠能发生淋巴样过度增生以及高血清 IgG 水平[23]。*ICOS*$^{-/-}$ 小鼠表现为生发中心形成及 Ig 类型转换的严重受损, 这些病变与 B7-1$^{-/-}$、B7-2$^{-/-}$ 小鼠相似, 但不同的是 *B*7-1$^{-/-}$、*B*7-2$^{-/-}$ 小鼠无论采用何种方式免疫或加入何种佐剂都不能恢复生发中心形成及 Ig 类型转换, 但 *ICOS*$^{-/-}$ 小鼠在强炎症刺激下却能恢复[9,12]。进一步研究显示, ICOS 是通过与 CD154 途径的相互作用而参与 T/B 细胞协同的。试验表明 ICOS 能上调 CD154 的表达, 并且加入 CD40 刺激能恢复 ICOS 基因敲除小鼠所产生的免疫球蛋白的类型转换障碍[17,23], 表明 ICOS 促进 T/B 协同以及启动 Ig 的类型转换是通过与 CD154 途径的 cross-talking 来实现的。此外, 有数据表明 ICOS 和 CD28 途径也能相互影响。一方面, CD28 能诱导 ICOS 表达, 用 anti-CD86 阻断 CD28 途径能使 ICOS 表达水平下调, 而 CD28 基因敲除小鼠进一步证实了这一点[11,24]。另一方面, CTLA-4 能下调 ICOS 引起的 IL-2 分泌, 拮抗 ICOS 引起的 T 细胞活化[25]。

3.4　参与 CD8$^+$ T 细胞应答, 并且在再次 CTL 应答中发挥显著作用

众多实验数据显示 ICOS 主要参与 CD4$^+$ T 细胞的应答, 但也有两篇独立的报道表示 ICOS 能增强 CD8$^+$ T 细胞应答。Wallin 等人发现 CD8$^+$ T 细胞对表达 B7h 的模式肿瘤细胞的排斥被增强, 而这一体系中不含 CD4$^+$ T 细胞, 表明 B7h-ICOS 途径是直接作用于 CD8$^+$ T 细胞引起对肿瘤的排斥, 与 CD4$^+$ T 细胞的间接作用无关。而且在再次 CTL 应答中, 表达 B7h 的模式肿瘤细胞受到的排斥更显著[13]。另外一个体内试验也证实 B7h 能引起 CD8$^+$ T 细胞的克隆增殖和肿瘤细胞的破坏, 而且给小鼠分别注入 B7h$^+$、B7h$^-$ 肿瘤细胞时, 小鼠 CTL 选择性的消除 B7h+ 肿瘤细胞。使肿瘤细胞表达 B7h 能增强 CTL 对其的敏感性, 同样量的 CTL 能杀伤更多的肿瘤细胞[26]。这些数据显示 ICOS 途径能促进 CD8$^+$ T 细胞的克隆增殖和效应发挥, 而且这种作用在再次 CTL 应答中尤其明显。

4　小结

通过共刺激途径来调节特异性免疫应答的研究越来越多, 以共刺激途径为靶点的免疫干预在一些疾病的动物模型上也取得了可喜的结果。目前广泛认为, 在 T 细胞活化的不同时空

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

阶段，多种共刺激分子发挥着各自不同的调控作用。CD28 这一经典共刺激分子主要在 T 细胞应答的启动和早期起作用，而 ICOS 这一新近发现的共刺激分子主要作用在 T 细胞应答的晚期以及活化后 T 细胞效应的维持阶段。针对这一理论，根据临床实践中处于不同状态的 T 细胞，有选择的分别调节其共刺激信号，可能可以更有效、更有选择性的对临床进行免疫干预。具体到 ICOS 来说，研究表明 ICOS 能阻止活化后的 T 细胞发生 AICD 而死亡，维持效应 T 细胞的数量和功能。提示在 T 细胞活化后的免疫应答中，ICOS 代替 CD28 发挥主要的共刺激作用。此外，ICOS 能影响 Th1/Th2 分化，参与 T/B 协同，以及促进 CTL 应答。ICOS 的这些广泛功能，尤其其在维持活化后效应细胞的数量和功能方面至关重要的作用，已经引起关注。针对 ICOS 的研究将进一步增强我们对特异性免疫应答和免疫耐受的认识，提高人类对免疫疾病的干预能力。

关键词：ICOS；共刺激；T 细胞应答
中图法分类号：R392.2 文献标示码：A

参考文献：

[1] Chambers C A, Allison J P. Co-stimulation in T cell responses[J]. Curr Opin Immunol, 1997, 9(3): 396—404.
[2] Lenschow D J, Walunas T L, Bluestone J A. CD28/B7 system of T cell costimulation[J]. Annu Rev Immunol, 1996, 14: 233—258.
[3] Shahinian A, Pfeffer K, Lee K P, *et al*. Differential T cell costimulatory requirements in CD28-deficient mice[J]. Science, 1993, 261(5121): 609—612.
[4] Hutloff A, Dittrich A U, Beier K C, *et al*. ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28[J]. Nature, 1999, 397(6716): 263—266.
[5] Ling V, Wu P W, Finnerty H F, *et al*. Cutting edge: identification of GL50, a novel B7-like protein that functionally binds to ICOS receptor[J]. J Immunol, 2000, 164(4): 1653—1657.
[6] Ihara K, Ahmed S, Nakao F, *et al*. Association studies of CTLA-4, CD28 and ICOS gene polymorphisms with type I diabetes in the Japanese population[J]. Immunogenetics, 2001, 53(6): 447—454.
[7] Beier K C, Hutloff A, Dittrich A M, *et al*. Induction, binding specificity and function of human ICOS[J]. Eur J Immunol, 2000, 30(12): 3707—3717.
[8] Guo J, Stolina M, Bready J V, *et al*. Stimulatory effects of B7-related protein-1 on cellular and humoral immune responses in mice[J]. J Immunol, 2001, 166(9): 5578—5584.
[9] Dong C, Temann U A, Flavell R A. Cutting edge: critical role of inducible costimulator in germinal center reactions. J Immunol, 2001, 166(6): 3659—3662.
[10] Sakamoto S, Tezuka K, Tsuji T, *et al*. AILIM/ICOS: Its Expression and Functional Analysis with Monoclonal Antibodies[J]. Hybrid Hybridomics, 2001, 20(2): 293—303.
[11] Gonzalo J A, Delaney T, Corcoran J, *et al*. Cutting edge: the related molecules CD28 and inducible costimulator deliver both unique and complementary signals required for optimal T cell activation[J]. J Immunol, 2001, 166(1): 1—5.
[12] Dong C, Juedes A E, Temann U A, *et al*. ICOS co-stimulatory receptor is essential for T-cell activation and function[J]. Nature, 2001, 409(6816): 97—101.
[13] Wallin J J, Liang L, Bakardjiev A, *et al*. Enhancement of $CD8^+$ T cell responses by ICOS/B7h costimulation[J]. J Immunol, 2001, 167(2): 132—139.
[14] Tesciuba A G, Subudhi S, Rother R P, *et al*. Inducible costimulator regulates Th2-mediated inflammation, but not Th2 differentiation, in a model of allergic airway disease[J]. J Immunol, 2001, 167(4): 1996—2003.
[15] Tafuri A, Shahinian A, Bladt F, *et al*. ICOS is essential for effective T-helper-cell responses[J]. Nature, 2001, 409(6816): 105—109.
[16] Gonzalo J A, Tian J, Delaney T, *et al*. ICOS is critical for T helper cell-mediated lung mucosal inflammatory responses[J]. Nat Immunol, 2001, 2(7): 597—604.
[17] Ozkaynak E, Gao W, Shemmeri N. *et al*. Importance of ICOS-B7RP-1 costimulation in acute and chronic allograft rejection[J]. Nat Immunol, 2001, 2(7): 591—596.
[18] Guo L, Liu N, Liu J, *et al*. Prolonged survival in rat liver transplantation with mouse monoclonal antibody against an inducible costimulator (ICOS)[J]. Transplantation, 2002, 73(10): 1027—1032.
[19] Rottman J B, Smith T, Tonra J R, *et al*. The costimulatory molecule ICOS plays an important role in the immunopathogenesis of EAE[J]. Nat Immunol, 2001, 2(7): 605—611.
[20] Kopf M, Coyle A J, Schmitz N, *et al*. Inducible costimulator protein (ICOS) controls T helper cell subset polarization after virus and parasite infection[J]. J Exp Med, 2000, 192(1): 53—61.
[21] Sporici R A, Beswick R L, von Allmen C. *et al*. ICOS ligand costimulation is required for T-cell encephalitogenicity[J]. Clin Immunol, 2001, 100(3): 277—288.
[22] Wallin J J, Liang L, Bakardjiev A, *et al*. Enhancement of $CD8^+$ T cell responses by ICOS/B7h costimulation[J]. J Immunol, 2001, 167(1): 132—139.
[23] Yoshinaga S K, Whoriskey J S, Khare S D, *et al*. T-cell co-stimulation through B7RP-1 and ICOS[J]. Nature, 1999, 402(6763): 827—832.
[24] McAdam A J, Greenwald R J, Levin M A, *et al*. ICOS is critical for CD40-mediated antibody class switching[J]. Nature, 2001, 409(6816): 102—105.
[25] Riley J L, Blair P J, Musser J T, *et al*. ICOS costimulation requires IL-2 and can be prevented by CTLA-4 engagement[J]. J Immunol, 2001, 166(8): 4943—4948.
[26] Liu X, Bai X F, Wen J. *et al*. B7H costimulates clonal expansion of, and cognate destruction of tumor cells by, CD8(+) T lymphocytes *in vivo*[J]. J Exp Med, 2001, 194(9): 1339—1348.

（编辑 薛国文）

关于修回稿件附软盘的说明

为缩短学报出版周期，减少编排错误，请作者根据学报编辑部提出的意见对文稿修改后，将修改稿以纯文本格式存入软盘，并请标明软盘中的文件名、作者姓名及稿件编号，连同修改稿一并送交本刊编辑部（校外稿件请邮寄）。

（本刊编辑部）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net