

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	森 将人
論文題目	Cell-contact dependent activation of CD4 <sup>+</sup> T cells by adhesion molecules on synovial fibroblasts (接着分子を介した滑膜線維芽様細胞との細胞接触によるCD4陽性T細胞の活性化)		
(論文内容の要旨)			
<p>【目的】 関節リウマチは関節を傷害し、破壊を来す慢性炎症性疾患である。その病態には、T 細胞・B 細胞・マクロファージ・滑膜線維芽細胞などの様々な免疫担当細胞が関わっている。本研究では滑膜線維芽細胞との細胞接着が CD4 陽性 T 細胞の増殖、及びサイトカイン産生に及ぼす影響を in vitro において検討した。</p> <p>【方法】 抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体で刺激した関節リウマチ患者由来の CD4 陽性 T 細胞、もしくは健常者のナイーブ CD4 陽性 T 細胞を関節リウマチ患者由来の滑膜線維芽細胞と共培養し、CD4 陽性 T 細胞の増殖と IFN-<math>\gamma</math>・IL-17 産生を CFSE・フローサイトメトリー・ELISA などで解析した。次に接着分子の役割を解析するためにトランスウェルプレート、もしくは抗 ICAM-1 抗体・抗 VCAM-1 抗体を用いて細胞接着を阻害し、健常者のナイーブ CD4 陽性 T 細胞の細胞増殖と IFN-<math>\gamma</math>・IL-17 産生を CFSE・フローサイトメトリー・ELISA などで解析した。次に、接着分子の CD4 陽性 T 細胞に対する直接の働きを解析するために、健常者のナイーブ CD4 陽性 T 細胞を CD161 陽性・陰性細胞に分離し、各々をレコンビナント ICAM-1、もしくは VCAM-1 でコーティングされたプレートで刺激し、細胞増殖と IFN-<math>\gamma</math>・IL-17 の産生を CFSE・フローサイトメトリー・ELISA などで解析した。</p> <p>【結果】 関節リウマチ患者由来の滑膜線維芽細胞との細胞接着によって、健常者のナイーブ CD4 陽性 T 細胞と関節リウマチ患者由来の CD4 陽性 T 細胞はともに増殖し、IFN-<math>\gamma</math>・IL-17 産生が亢進した。また、day 7 で CD4 陽性 T 細胞の細胞増殖はプラトーに達するため、以後の共培養では健常者のナイーブ CD4 陽性 T 細胞を用いて day 3 で解析することとした。関節リウマチ患者由来の滑膜線維芽細胞は ICAM-1・VCAM-1 を高発現しており、抗 ICAM-1 抗体・抗 VCAM-1 抗体により滑膜維芽細胞によるナイーブ CD4 陽性 T 細胞の活性化が抑制されたため、そのメカニズムの一部は ICAM-1・VCAM-1 依存性であることが見出された。レコンビナント ICAM-1、もしくは VCAM-1 でコーティングされたプレートでは健常者のナイーブ CD4 陽性 T 細胞は増殖し、IFN-<math>\gamma</math> 産生は亢進した。一方、VCAM-1 でコーティングされたプレートのみで健常者のナイーブ CD4 陽性 T 細胞の IL-17 産生が亢進した。健常者の CD161 陽性ナイーブ CD4 陽性 T 細胞では LFA-1・VLA-4 の発現が亢進しており、ICAM-1・VCAM-1 との相互作用により、IFN-<math>\gamma</math>・IL-17 の主要な産生源となった。</p> <p>【結論】 接着分子を介した滑膜線維芽細胞との細胞接着によって、CD4 陽性 T 細胞は増殖し、IFN-<math>\gamma</math>・IL-17 産生は亢進した。関節リウマチにおける滑膜炎に対して ICAM-1・VCAM-1 への介入が有益である可能性がある。</p>			

(論文審査の結果の要旨)			
<p>関節リウマチ (RA) の病態生理において、関節滑膜中の T 細胞が滑膜線維芽細胞の増殖に重要であることが知られているが、滑膜線維芽細胞が T 細胞に与える影響についてはほとんど知られていない。本研究では滑膜線維芽細胞との細胞接着が CD4 陽性 T 細胞の増殖およびサイトカイン産生に及ぼす影響を in vitro で検討した。</p> <p>RA 患者由来滑膜線維芽細胞と CD4 陽性 T 細胞を in vitro で共培養し、TCR 刺激(抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体で刺激) すると、健常者のナイーブ CD4 陽性 T 細胞と RA 患者由来の CD4 陽性 T 細胞はともに増殖し、IFN-<math>\gamma</math>・IL-17 産生が亢進した。まず、トランスウェルの実験系の解析を通じて、CD4 陽性 T 細胞の活性化には液性因子よりも細胞接着が重要であることが示された。次に、共培養の系における接着分子 ICAM-1・VCAM-1 の阻害試験、およびプレート上に固相化したリコンビナント ICAM-1, VCAM-1 を用いた実験により、CD4 陽性 T 細胞の増殖や IFN-<math>\gamma</math>・IL-17 産生には、滑膜線維芽細胞表面上に発現する接着分子 ICAM-1・VCAM-1 が関与していることが示された。さらに、CD4 陽性 T 細胞の中の CD161 陽性分画が LFA-1・VLA-4 を高発現しており、ICAM-1・VCAM-1 による直接刺激を介して IFN-<math>\gamma</math>・IL-17 の産生源になることが示された。以上より、ICAM-1 および VCAM-1 阻害が RA の滑膜炎制御に有用な可能性が示唆された。</p> <p>以上の研究は関節リウマチにおける滑膜炎の病態生理の解明に貢献し、関節リウマチの治療に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 1 月 10 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。</p>			
要旨公開可能日：                      年              月              日 以降			