

氏 名	お の まさ ひろ 小 野 昌 弘
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2997 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 23 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	Control of autoimmune myocarditis and multi-organ inflammation by GITR ^{high} , Foxp3-expressing CD25 ⁺ and CD25 ⁻ regulatory T cells (GITR ^{high} Foxp3 陽性の CD25 ⁺ /CD25 ⁻ 制御性 T 細胞による自己免疫性心筋 炎および多臓器炎症の制御)
論文調査委員	(主 査) 教 授 湊 長 博 教 授 生 田 宏 一 教 授 淀 井 淳 司

論 文 内 容 の 要 旨

CD4⁺T 細胞は正常な免疫応答のために必要不可欠な細胞である、一方で、一部の CD4⁺T 細胞には逆に免疫応答を抑制する活性がある。このような抑制活性をもった CD4⁺T 細胞は、正常個体内において CD25 (IL-2 受容体 α 鎖) を恒常的に発現した CD4⁺T 細胞として同定されることから、CD25⁺CD4⁺ 制御性 T 細胞 (CD25⁺Treg) とよばれている。CD25⁺Treg は自己免疫病の発症を抑制する著明な活性をもち、その異常は自己免疫病の原因となりうる。

転写因子 Foxp3 は CD25⁺Treg に高発現しており、その分化および抑制活性を司っている。しかし、Foxp3 の発現は CD25⁺Treg に特異的ではなく、CD25⁻ 分画にも認められる。このことは、CD25 によっては全ての CD4⁺ 制御性 T 細胞を同定できないことを示唆する。Foxp3 を発現した T 細胞をよりよく同定できる表面マーカーを解明することは、CD25-Foxp3 発現細胞の意義づけに必要であるのみならず、制御性 T 細胞を治療などに实际的に利用するうえで重要な基礎研究である。

本研究では Foxp3 陽性 CD4⁺T 細胞は CD25 の発現にかかわらず、GITR (glucocorticoid-induced TNF receptor family related gene/protein) を恒常的に高発現していることを示した。正常 BALB/c マウスの GITR^{high} 分画を除去した T 細胞あるいは胸腺細胞を同遺伝背景の BALB/c ヌードマウスに移入すると、CD25⁺CD4⁺T 細胞のみを除去したときよりも、より広い範囲により重症な自己免疫病が誘導された。重要な点として、GITR^{high} 分画を除去された細胞を移入されたマウスは、致死的な自己免疫性心筋炎を伴った多臓器炎症を発症した。心筋炎はヒトの巨細胞性心筋炎に類似しており、心筋炎を発症したマウスでは高価の抗ミオシン自己抗体の産生もみられた。CD25⁺T 細胞のみを除去された細胞を移入されたマウスは、GITR^{high} 分画を除去された細胞を移入されたマウスと同様に、胃・甲状腺などに自己免疫性炎症を発症したが、心筋炎は発症しなかった。

次に GITR^{high} 分画の除去により生じる自己免疫病の表現型が遺伝背景に依存するかどうかを調べた。若年で糖尿病を発症していない non-obese diabetic (NOD) マウスの GITR^{high} 分画を除去した細胞を NOD-SCID マウスに移入すると、急速に自己免疫性糖尿病を発症し、炎症性腸疾患、骨格筋炎などの自己免疫/炎症性疾患を発症した。自己免疫病を発症しやすいことで知られる NOD 背景においても、GITR^{high} 分画の除去は、CD25⁺T 細胞のみの除去に比べて広い範囲に激しい炎症が誘導した。

これらのことから、以下の 3 点がいえる、(1)体内で自然発生する GITR^{high}, Foxp3 陽性の Treg は、CD25 の発現に関わらず、様々な自己免疫/炎症性疾患を抑制している。(2)GITR の発現に基づいて CD25⁺ および CD25⁻Treg の双方を除去することにより、反応性の弱い、あるいは数の少ない自己反応性 T 細胞が活性化され、広い範囲にわたった重篤な自己免疫病が誘導される。(3)このようにして誘導された自己免疫病は、ヒトにおいて自己免疫機序が疑われてきた原因不明の疾患を含んでおり、GITR^{high}, Foxp3 陽性 Treg はこれらの疾患の治療にむけた標的となりえる。

論文審査の結果の要旨

正常個体に自然発生する制御性 T 細胞は、恒常的に CD25 を発現する CD4⁺T 細胞であり、その機能は転写因子 Foxp3 により決定されと考えられている。本研究は、(1)転写因子 Foxp3 陽性 CD4⁺T 細胞は CD25⁺ および CD25⁻ 分画をもつが、いずれも表面分子 GITR を高発現していること、および (2)GITR の発現に基づいて転写因子 Foxp3 陽性 CD4⁺T 細胞を除去すると、CD25 陽性細胞のみの除去では誘導されない自己免疫性心筋炎などの致死性自己免疫疾患がひき起こされることを示した。このことは GITR^{high}Foxp3⁺CD4⁺T 細胞が、CD25 の発現によらず制御性 T 細胞であることを意味している。本研究における Foxp3 陽性細胞の詳細な解析は制御性 T 細胞の分化・抑制機構の解明に貢献し、制御性 T 細胞を操作する基礎技術に寄与する。

更に、本研究で提示された制御性 T 細胞の除去による自己免疫性心筋炎は新しい疾患モデルである。本研究は、この自己免疫性心筋炎の詳細な解析により、心筋炎は免疫病理学的にヒトの巨細胞性心筋炎に対応することを示した。巨細胞性心筋炎は心臓における臓器特異的自己免疫病であり、その原因・病態には不明な点が多い。本研究により、この疾患の発症過程に制御性 T 細胞の異常が関与している新しい可能性が示された。従って、本研究はヒトの自己免疫性心筋炎・心筋症を解明することに大きく寄与する。

すなわち、以上の研究は、制御性 T 細胞による自己免疫病の抑制機構および臓器特異的自己免疫病の病態解明に貢献し、免疫学・病理学の基礎研究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18年2月21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。