

氏 名	にしむらえいじ 西村英士
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2790 号
学位授与の日付	平 成 16 年 11 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 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Induction of antigen-specific immunologic tolerance by in vivo and in vitro antigen-specific expansion of naturally arising Foxp3+CD25+CD4+regulatory T cells (Foxp3+CD25+CD4+制御性 T 細胞の抗原特異的増殖による抗原特異的免疫寛容の誘導)
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 森 経 世 教 授 生 田 宏 一 教 授 淀 井 淳 司

論 文 内 容 の 要 旨

CD25+CD4+制御性 T 細胞は生体内に自然に存在しているが、これを利用して非自己抗原に対して免疫寛容を誘導することが出来る。

例えば、正常マウスより精製した CD25+CD4+制御性 T 細胞を、生体内で他の T 細胞のない環境下でアロ抗原と接触させると、アロ抗原特異的な CD25+CD4+制御性 T 細胞が増殖する。これは後からナイーブな T 細胞を移入することによって惹起される移植片拒絶を抑制し、長期に渡る移植免疫寛容を誘導できる。増殖した制御性 T 細胞は他の T 細胞がない状態では CD25 の発現が低下するが、他の制御性 T 細胞関連分子である Foxp3, CTLA-4 や GITR の発現は保たれており、抑制能も保持している。また、正常のマウスに移入することで免疫寛容を伝播させることもできる。

更に、長期に免疫寛容を維持していたマウスから移入した CD25+CD4+制御性 T 細胞のみを特異的に除去すると、移植片の拒絶が惹起される。このことは CD25-CD4+T 細胞から発生する制御性 T 細胞の免疫寛容維持に対する寄与は小さく、また CD25+CD4+制御性 T 細胞から他の T 細胞に抑制能を伝播することはできないということを示唆している。

同様の抗原特異的な制御性 T 細胞の増殖は、IL-2 の存在下にアロの抗原刺激を加えることで、試験管内でも可能である。この方法で増殖させた CD25+CD4+制御性 T 細胞は試験管内で既に抗原感作された T 細胞の混合リンパ球反応までも抑えることができ、またマウスに移入することで長期の免疫寛容を誘導できる。

このように、生体内であれ試験管内であれ、自然に存在する Foxp3+CD25+CD4+制御性 T 細胞は非自己抗原に対して抗原特異的かつ支配的な免疫寛容を誘導できる。また、これは自己免疫疾患での自己免疫寛容の再確立や病的な免疫反応の抗原特異的な抑制にも役立つ可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

CD25+CD4+制御性 T 細胞は生体内に自然に存在しているが、これを利用して非自己抗原に対して免疫寛容を誘導することが出来る。

例えば、正常マウスの CD25+CD4+制御性 T 細胞を、生体内で他の T 細胞のない環境下でアロ抗原と接触させると、アロ特異的な細胞が増殖する。この細胞は、後からナイーブな T 細胞を移入することによって惹起される移植片拒絶を抑制し、長期に渡る移植免疫寛容を誘導することができた。増殖した制御性 T 細胞は他の T 細胞がない状態では CD25 の発現が低下したが、Foxp3 の発現は保たれており、抑制能も保持していた。また、正常のマウスに移入することで免疫寛容を伝播させる事ができた。

同様の抗原特異的な制御性 T 細胞の増殖は、IL-2 の存在下にアロの抗原刺激を加えることで、試験管内でも可能であった。この方法で増殖させた CD25+CD4+制御性 T 細胞はマウスに移入することでアロ特異的な免疫寛容を誘導できた。

このように、生体内であれ試験管内であれ、自然に存在する Foxp3+CD25+CD4+制御性 T 細胞は非自己抗原に対して抗原特異的かつ支配的な免疫寛容を誘導できることが証明された。

当研究は制御性 T 細胞の移植免疫寛容への関与、特にその抗原特異性の解明に貢献し、将来の移植免疫寛容の導入に寄与するところが多い。

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。

なお、本学位授与申請者は、平成16年10月4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。