

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 加藤 里佳

本研究は全身性エリテマトーデス（SLE）の発症もしくは病勢に関与する可能性のある免疫担当細胞を特定し、さらにその細胞群の特性解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. SLE 患者、健常人、および関節リウマチ患者の末梢血中免疫担当細胞分画の比較において、 $CD4^+$ T 細胞については、 $CD25^+LAG3^+$ T 細胞、 $CD25^+$ Treg と Th17 が SLE 患者において有意に増加しており、 $CD4^+$ ナイーブ T 細胞は SLE で有意に減少していた。B 細胞についてはナイーブ B 細胞と Transitional B 細胞が SLE 患者で有意に減少し、クラススイッチ後メモリーB 細胞と形質芽細胞は SLE 患者で有意な増加を認めた。単球については $CD14^{low}CD16^+$ 単球が SLE 患者において有意に減少していたが、NK 細胞については有意な変化を認めなかった。
2. SLE の病勢指標として幅広く用いられている SLEDAI と最も高い相関関係を示した末梢血中免疫担当細胞分画は $CD14^+CD16^-$ 単球、クラススイッチ後メモリーB 細胞、次いで $CD25^+LAG3^+$ T 細胞であった。また、SLEDAI の低い SLE 患者に比べ、SLEDAI の高い SLE 患者において $CD25^+LAG3^+$ T 細胞、Th2 細胞、 $CD14^+CD16^-$ 単球が有意に増加していた。
3. SLE に対する治療がどのように免疫担当細胞サブセットの比率に影響を与えるかを検討したところ、ほとんどのサブセットにおいて一貫した傾向を示さなかった中で、 $CD25^+LAG3^+$ T 細胞は一貫して治療後に減少する傾向を認めた。
4. 健常人の末梢血から T 細胞を分取し、CD3/28 刺激をして定量的 PCR を行ったところ、 $CD25^+LAG3^+$ T 細胞では少ないながら Foxp3 の発現を認め、

また意外なことに RORc の発現が有意に高かった。

5. 蛋白レベルでの各細胞群のサイトカイン産生・転写因子発現を解析するために、健常人の末梢血から T 細胞を分取、CD3/28 刺激を行ったうえで細胞内染色したところ、やはり CD25⁺LAG3⁺T 細胞では IL-17A と Foxp3 の発現が高かった。
6. CD25⁺LAG3⁺T 細胞の細胞増殖抑制能を検討したところ、CD25⁺LAG3⁺T 細胞では明らかな細胞増殖抑制能を認めなかった。

以上、本論文は CD25⁺LAG3⁺T 細胞が炎症性疾患との関連が指摘されている IL-17⁺Foxp3⁺T 細胞と一致するところが多いことを解明し、また同細胞群が SLE の病勢と密接に関連していることを追求した研究であり、本細胞群の解析が今後、SLE の病態解明につながると考えられることも加味すると、学位の授与に値するものと考えられる。