

本研究は、関節リウマチを含む自己免疫疾患において重要な働きを示すとされている制御性 T 細胞のヒトでの機能解析および関節リウマチ患者での動態を明らかにするものであり、下記の結果を得ている。

1. マウスで同定された CD4⁺CD25⁺LAG3⁺ Treg (Treg; regulatory T cell) のヒト末梢血中の存在を確認すべくフローサイトメトリー解析を施行した結果、CD4⁺CD25⁺LAG3⁺ T 細胞の存在を確認し、CD3/28 刺激下での培養上清の ELISA で IL-10 を高産生することと、B 細胞・Tfh 細胞との共培養により抗体産生を抑制することが示された。
2. 上記のとおり確認されたヒト CD4⁺CD25⁺LAG3⁺ Treg を抗 IL-10 抗体・抗 Fas リガンド抗体を加えて B 細胞・Tfh 細胞との共培養を行なったところ、その抗体産生抑制能は抗 IL-10 抗体では解除されず抗 Fas リガンド抗体でのみ解除された。また、Transwell を用いた B 細胞・Tfh 細胞との共培養により、細胞間接触を断つと抗体産生抑制能が有意に減少した。これらのことから、CD4⁺CD25⁺LAG3⁺ Treg の抗体産生抑制能には Fas-Fas リガンドの相互作用に関わる細胞間接触が必要であることが示された。
3. インフルエンザワクチンを接種した健常人 4 名の末梢血中の CD4⁺CD25⁺LAG3⁺ Treg を解析し、day 7 ではその頻度が減少し day14 では day0 と同程度まで増加していたという、CD4⁺CD25⁺LAG3⁺ Treg は能動免疫時にも関与すると推測される結果を得た。
4. 健常人 101 名と関節リウマチ患者 85 名において末梢血中の CD4⁺CD25⁺LAG3⁺ Treg を解析したところ、関節リウマチ患者では健常人よりも同細胞が有意に少なかった。また、関節リウマチ患者で共刺激阻害剤であるアバタセプト治療を開始した 18 名の治療開始前と半年後での末梢血中の CD4⁺CD25⁺LAG3⁺ Treg を解析したところ、治療後には有意にその頻度が増加していた。
5. *In vitro* においてアバタセプト存在下でヒト末梢血中の Naïve CD4⁺ T 細胞を抗原提示細胞と共培養したところ、コントロール群に比して CD4⁺CD25⁺LAG3⁺の集団が多く、EGR2 の発現が高かった。また、同細胞を B 細胞・Tfh 細胞と共培養したところ、コントロール群に比して有意に抗体産生を抑制していた。したがって、アバタセプト存在下では CD4⁺CD25⁺LAG3⁺ Treg 様の細胞への分化が促進されることが示唆された。

以上、本論文はヒト末梢血における解析より、ヒト末梢血中の LAG3⁺ Treg の存在とその特徴と機能、また関節リウマチ患者での同細胞の減少、共刺激阻害薬による同細胞の増加と、*in vitro* での LAG3⁺ Treg 様が誘導されることを明らかにした。本研究は、自己免疫疾患を制御しうる細胞の存在と機能と疾患との関連をヒトにおいて観察した点で、今後の疾患治療に重要な貢献を為しえるものであり、学位の授与に値すると考えられる。