

氏名(本籍)	おおにしやすゆき 大西康之(東京都)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第3227号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	T cell epitopes of type II collagen in HLA-DRB1*0101 or DRB1*0405-positive Japanese patients with rheumatoid arthritis (HLA-DRB1*0101 および DRB1*0405 陽性の日本人関節リウマチ患者におけるⅡ型コラーゲン上のT細胞エピトープ)
主査	筑波大学教授 医学博士 大塚藤男
副査	筑波大学助教授 博士(医学) 石井朝夫
副査	筑波大学助教授 医学博士 小島寛
副査	筑波大学助教授 博士(医学) 渋谷彰

## 論文の内容の要旨

### (目的)

関節リウマチ(RA)はT細胞が関与する自己免疫疾患と考えられ、RA患者では関節局所に豊富に存在するⅡ型コラーゲン(CII)特異的反応性T細胞が存在する。抗原特異的T細胞はHLA分子ハプロタイプと密接に関係するので、日本人のRA患者で陽性頻度の高いHLA-DRB1\*0101および\*0405ハプロタイプを有するRA患者末梢血T細胞のCII反応性を調べて、これらT細胞の病態上とともに、患者T細胞が認識するCII上のepitopeを明らかにしようとした。

### (対象と方法)

1) 患者: 39人のRA患者からHLA-DRB1遺伝子をPCR-SSPおよびSSO法にてタイピングし、DRB1\*0101陽性患者9例、\*0405陽性患者11例を抽出、その末梢血を用いて実験を行った。2) 方法: ウシCIIを抗原として用いた。CII256-271, CII429-442, CII593-610, CII1064-1081の各合成ペプチドを用いてT細胞epitopeを探索した。T細胞反応性は患者末梢血リンパ球(PBMC)培養上清中IL-2濃度をELISA法で測定して検定した。CII反応陽性のDRB1\*0405患者ではIFN- $\gamma$ およびIL-4濃度も測定した。

### (結果)

1) DRB1\*0101患者9人中4人(44.4%)、DRB1\*0405患者11人中9人(81.8%)がCII抗原刺激後にIL-2産生が高まった。2) wholeのCII全体に反応したDRB1\*0101患者4人全員、同DRB1\*0405患者9人中2人がDRB1\*0101および\*0405分子に高結合するCII256-271ペプチド(10 $\mu$ g/mL)に対して反応陽性であった。3) CII刺激に対してIL-2を高産生したDRB1\*0405患者6人中4人のT細胞がIFN- $\gamma$ を産生したが、IL-4産生は1人のみであった。4) DRB1\*0405分子に高結合するCII429-442, CII593-610, CII1064-1081の中でCII1064-1081に対してのみCII反応性陽性であった患者6人中4人がIFN- $\gamma$ あるいはIL-2を産生した。

(考察)

1) DRB1\*0101 および\*0405 患者末梢血中にはCII反応性T細胞が存在していた。DR分類によりCII反応性T細胞の作用に一定の結果が得られることを明らかにした。2) DRB1\*0101 患者のT細胞epitopeはCII256-271に存在するが、DRB1\*0405 患者ではCIIの他部位の可能性が考えられた。T細胞の認識epitopeがCII256-271に存在するコラーゲン関節炎(CIA)はRAの動物モデルと考えられているが、DRB1\*0101 患者でも類似のメカニズムで関節炎を発症している可能性が示唆された。3) DRB1\*0405 患者T細胞は、CII刺激に対してIL-2とIFN- $\gamma$ を産生した。CII反応性T細胞のRA病態形成への関与の可能性が示唆された。4) DRB1\*0405 患者のT細胞が認識するepitopeはCII256-271のみならずCII1064-1081にも存在すると考えた。これまでDRB1\*0405患者におけるT細胞epitopeを示した報告はこれが最初で、これらのepitopeを認識するT細胞がRAの病態形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は関節リウマチ(RA)においてII型コラーゲン(CII)に対して特異的に反応するT細胞の存在と患者T細胞が認識するCII上のepitopeを明らかにしようとしたものである。日本人のRA患者で陽性頻度の高いHLA-DRB1\*0101 および\*0405ハプロタイプを有するRA患者を抽出して末梢血T細胞のCII反応性を調べることによりCII特異的反応性T細胞の病態上の重要性を明らかにし、さらにDRB1\*0104 患者T細胞が認識するepitopeはCII256-271に、DRB1\*0405 患者T細胞ではCII256-271およびCII1064-1081に存在する可能性を示している。これらのepitopeを認識するT細胞がRAの病態形成に重要な役割を果たしていることを示唆している。研究デザインや対照選択などに考慮の余地があるものの、抗原提示分子であるHLA分子ハプロタイプを分けて調べることによりRA患者末梢血中にCII特異的T細胞が存在し、一部にそのepitopeを明らかにして当初の研究目標を達成したと評価できる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。