

氏 名 古山 琴菜
学位の種類 博士（医学）
学位記番号 博甲第 10383 号
学位授与年月 令和 4 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 人間総合科学研究科
学位論文題目 ROR γ ^tFoxp3⁺制御性 T 細胞は自己免疫性関節炎を
制御する

主査	筑波大学准教授	博士（医学）	渋谷 和子
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	森島 祐子
副査	筑波大学講師	博士（医学）	原 友紀
副査	筑波大学講師	博士（医学）	田尻 和子

論文の内容の要旨

古山琴菜氏の博士学位論文は、自己免疫性関節炎の病態における T regulatory 17 (Tr17) 細胞の機能を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

(目的)

ROR γ ^tFoxp3⁺制御性 T 細胞 (regulatory T 細胞; Treg 細胞) は、新しい Treg 細胞サブセットの一つである。本細胞は、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE) においてヘルパー T (T helper; Th) 17 細胞による炎症を特異的に抑制することで病態を抑制することが示されたことにより、T regulatory 17 (Tr17) 細胞と呼称されるようになった。著者は、自己免疫性関節炎の病態における Tr17 細胞の機能を明らかにする事を目的として本研究を行っている。

(方法)

著者は、上記目的のために、以下の実験を行っている。

- 1) Tr17 細胞が欠損する Foxp3^{cre}ROR γ ^t^{f1/f1} マウスにコラーゲン誘導関節炎 (Collagen induced arthritis; CIA) を誘導し、CIA の発症率と、関節炎スコア等をコントロールマウスと比較検討。
- 2) C57BL/6 野生型マウスに CIA を誘導後、鼠径リンパ節と足関節への Tr17 細胞の浸潤及び、CCR6 等の発現を評価。
- 3) C57BL/6 野生型マウスに CIA 誘導後、関節炎発症前の鼠径リンパ節を採取し、Tr17 細胞における CD25、CTLA-4、GITR、ICOS、Helios の発現をコントロールと比較検討。
- 4) Foxp3-GFP レポーターマウスに CIA 誘導後、関節炎発症前の鼠径リンパ節から、CD4⁺GFP⁺ (=Foxp3⁺) Treg または、CD4⁺GFP⁺ T 細胞を分離し、IL-10、IL-17、Blimp-1、Foxp3 などの発現を評価。
- 5) Foxp3-GFP レポーターマウスに CIA 誘導後、CCR6⁺Tr17-enriched Treg 細胞の conventional T 細胞に対する細胞増殖抑制能力を IL-10 中和抗体存在下と非存在下で評価。

(結果)

著者は上記実験に対して下記の結果を得ている。

- 1) Foxp3^{cre}ROR γ ^t^{f1/f1} マウスでは、関節炎の重症度が初回投与日から 56 日後以降で有意に増悪。一方で、関節炎の発症率、抗 CII 抗体価はコントロールと同等。

- 2) 関節炎発症後に、関節局所にて Tr17 細胞が増加。CCR6 発現が亢進。CCL20 が増加傾向。
- 3) CIA 誘導後の Tr17 細胞における CD25、CTLA-4、GITR、ICOS 発現が亢進。一方、Helios の発現は同等。
- 4) CIA 誘導後の Tr17 細胞における IL-10 産生の亢進。IL-17 産生の減少。Blimp-1、Foxp3 発現の亢進。
- 5) CIA 誘導後の CCR6⁺Tr17-enriched Treg 細胞の細胞増殖抑制能亢進。抗 IL-10 中和抗体投与による CCR6⁺Tr17-enriched Treg 細胞の細胞増殖抑制能力の低下傾向。

(考察)

著者は、CIA 誘導後の Tr17 細胞がケモカインレセプターCCR6 を高発現することにより、関節局所に集積したと考えている。また著者は、Tr17 細胞が CD25、CTLA-4、GITR、ICOS 等を高発現すること、抗 IL-10 中和抗体投与により CCR6⁺Tr17-enriched Treg 細胞の細胞増殖抑制能力低下を示唆するデータを得たことから、Tr17 細胞が IL-10 をはじめとする抑制性分子を高発現することで、関節炎原性 T 細胞による免疫応答を抑制するものと考えている。

(結論)

Tr17 は関節炎局所で T 細胞免疫応答を負に制御し、自己免疫性関節炎の病態を抑制している可能性がある」と著者は結論している。

審査の結果の要旨

(批評)

Tr17 は、Treg 細胞の中の新しいサブセットとして位置づけられているが、その役割は一部の自己免疫疾患動物モデルで解析されているのみであった。著者は、自己免疫性関節炎の病態における Tr17 細胞の役割を検討し、Tr17 が関節炎局所で T 細胞免疫応答を負に制御し、自己免疫性関節炎の病態を抑制している可能性を示した。本研究は、今後の Tr17 研究の発展にとって重要な知見と考えられる。

令和4年1月7日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。