

坂本 理恵子 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

免疫抑制における、制御性T細胞及びForkhead Box P3 (FOXP3) 遺伝子の意義
-HIV感染症と生体肝移植における検討-
(Regulatory T cell and FOXP3 in immuno-suppressed state – Studies in human
immuno-deficiency virus infection and living donor liver transplantation)

CD4 陽性 CD25 陽性 T 細胞は、免疫抑制活性を持ち制御性 T 細胞 (Regulatory T cell; Treg) と呼ばれている。さらに、Treg 特有の核内蛋白質である Forkhead Box P3 (FOXP3) は、Treg の特徴を決定するマスター遺伝子である。しかし、そのヒト免疫応答の制御や臨床医学における意義については、十分には解明されていない。本研究は、HIV 感染患者および生体肝移植後の患者における、末梢血中の Treg の頻度と機能、FOXP3 mRNA の発現を検討し、その臨床医学における意義について検討したものである。

HIV 感染患者 50 症例の末梢血単核細胞 (PBMC) 中の FOXP3 mRNA を定量したところ、健常群と比較して FOXP3 mRNA 量が増加し、HIV 量と FOXP3 mRNA 量は正の相関を示した。さらに患者は、FOXP3 mRNA 発現量が高い群と低い群に分かれ、前者では CD4 陽性 T 細胞数が有意に減少していたが、CD4 陽性 CD25 陽性 T 細胞数には差は認められなかった。また FOXP3 高発現群では CD4 陽性 CD25 陽性 T 細胞を除去した後の、CD4 陽性 CD25 陰性 T 細胞の HIV 抗原刺激に対する IFN γ 産生の増加率が、FOXP3 低発現群と比較して有意に高かった。したがって、HIV 陽性患者では FOXP3 mRNA の発現量が高い症例では、HIV 抗原特異的な Treg が、ヘルパー T 細胞の HIV 抗原に対する免疫反応を抑制している可能性が示唆された。

生体肝臓移植後の患者では、術後早期には CD4 陽性 CD25 陽性 T 細胞が有意な変化を示さなかったが、PBMC 中の FOXP3 mRNA 量は、術後 7 日目に有意に増加し、その後減少した。また、拒絶反応を示した患者群では、拒絶反応を示さなかった患者群より FOXP3 mRNA 量が低い傾向を示した。つまり生体肝移植後患者では、FOXP3 mRNA 発現低下が拒絶反応と相関していた。長期経過患者では、CD4 陽性 CD25 陽性 T 細胞の割合は健常者より有意に減少していたが、FOXP3 mRNA 量には差は認められなかった。

以上より HIV 感染および生体肝移植のいずれの病態においても、PBMC 中の FOXP3 mRNA を定量することにより、患者における免疫病態を観察でき、治療方針の決定に有用な指標となる可能性が示唆された。

審査では、1) 単細胞レベルでの FOXP3 の発現解析の重要性、2) FOXP3 mRNA 発現量と Treg 細胞数の相関の有無、3) Treg の抗原特異性とサブセット、4) 活性化 T 細胞と Treg との区別、5) 患者に投与された治療薬の Treg に及ぼす影響、6) 小児と成人におけるデータの差の有無、7) FOXP3 mRNA の定量値の分散の程度および正常閾値の決定方法、8) HIV 感染免疫における Treg の意義、9) Treg とヘルパー T 細胞の HIV 感受性に差が生じる機序、10) 肝臓移植における拒絶反応と Treg の挙動との因果関係、11) Treg の拒絶反応治療への応用の可能性、などについての質疑がなされ、申請者より概ね的確な回答がなされた。

本研究は、HIV 感染症ならびに生体肝臓移植における、患者の免疫抑制状態の指標として、患者 PBMC 中の CD4 陽性 CD25 陽性 T 細胞の頻度や、FOXP3 mRNA の定量が有用であることを示唆した研究として、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 免疫識別学担当教授

西村 春治

審査結果

学位申請者名： 坂本 理恵子

専攻分野： 小児外科学

学位論文名：

免疫抑制における、制御性T細胞及びForkhead Box P3 (FOXP3) 遺伝子の意義
-H I V感染症と生体肝移植における検討-

(Regulatory T cell and FOXP3 in immuno-suppressed state – Studies in human immuno-deficiency
virus infection and living donor liver transplantation)

指導教員名： 猪股 裕紀洋

判定結果：

可

不可

不可の場合： 本学位論文名での再審査

可

不可

平成 22年 2月 2日

審査委員長 免疫識別学担当教授

西村 泰治

審査委員 免疫学担当教授

阪口 薫雄

審査委員 血液内科学担当教授

猪股 裕紀洋

審査委員 病態情報解析学担当教授

安東 由喜雄