

氏名(生年月日)	オカ 岡	モト 本	トシ 俊	ヒロ 宏
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第2226号			
学位授与の日付	平成15年10月17日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Expression and function of the co-stimulator H4/ICOS on activated T cells of patients with rheumatoid arthritis (活性化T細胞補助刺激分子H4/ICOSの慢性関節リウマチ患者における発現および機能の解析)			
主論文公表誌	Journal of Rheumatology 第30巻 第6号 1157-1163頁 2003年			
論文審査委員	(主査) 教授 扇内 秀樹 (副査) 教授 内山 竹彦, 小早川隆敏			

論文内容の要旨

〔目的〕

慢性関節リウマチ(RA)の病態形成にはT細胞が重要な働きをしていると考えられている。H4/ICOSは新しく見出されたCD28/CTLA-4ファミリーに属するT細胞補助刺激受容体分子であり、活性化T細胞に表現され、さまざまな重要な免疫調整に関与する。本研究では、RA患者のT細胞におけるH4/ICOSの表現、機能およびRA発症への関与について検討することを目的とした。

〔対象および方法〕

28例(男性11例,女性17例)の活動期RA患者の末梢血および膝関節滑液のT細胞中のH4/ICOSの表現をフローサイトメーターにより調べた。さらにH4/ICOSのRA炎症反応における役割を調べるため、滑液CD4陽性T細胞を低濃度の抗CD3モノクローナル抗体刺激の条件下で、抗H4/ICOSモノクローナル抗体で補助刺激し、産生されたサイトカインをELISA法で測定した。またH4/ICOSのリガンドであるB7RP-1のmRNAの膝関節滑膜組織における発現をRT-PCR法により検討した。

〔結果〕

活動期RA患者におけるH4/ICOS陽性細胞の割合は、滑液中の全T細胞、CD4陽性T細胞およびCD8陽性T細胞において、健常対照群の末梢血と比較し有意に増加していた。RA患者の末梢血では全T細胞とCD8陽性T細胞において、健常対照群と比較し有意な増加を認めた。また滑液中のCD4陽性T細胞は抗CD3抗体と抗H4/ICOS抗体刺激によってIFN- γ 、IL-4さらにIL-10産生の増加を認めた。また、RT-PCR法により膝関節滑膜組織にB7RP-1 mRNAの発現を確認した。

〔考察〕

以上の結果から、活動期のRA患者のT細胞では、細胞膜上に表現されるH4/ICOSと、関節滑膜組織に表現されるH4/ICOSリガンドであるB7RP-1との相互作用により、種々のサイトカイン産生が促進される可能性が示された。結果として産生されたIFN- γ は、局所の炎症性サイトカイン産生を促すことで関節破壊の誘導に関与し、抑制性サイトカインのIL-10産生は逆にRAの病態進行の抑制に関与する可能性が示された。

〔結論〕

RA患者の関節滑液および末梢血中にはH4/ICOS陽性T細胞が増加しており、T細胞上のH4/ICOSを介した補助刺激はRAの病態の進行と抑制に関与する可能性が示唆された。

論文審査の要旨

関節リュウマチ (RA) 患者においてしばしば顎関節症を併発することがあるが、RA の病態形成には T 細胞が重要な働きをしていると考えられている。H4/ICOS は新しく見出された CD28/CTLA-4 ファミリーに属する T 細胞補助刺激受容体分子で、免疫調整に関与している。本研究では活動期 RA 患者の末梢血および膝関節骨液の T 細胞中の H4/ICOS の発現、機能および RA 発症への関与について検討した。

RA 患者の関節骨液および末梢血中には H4/ICOS 陽性 T 細胞が増加しており、種々のサイトカイン産生が促進され、IFN- γ は局所の炎症性サイトカイン産生を促進することで関節破壊の誘導に関与し、T 細胞上の H4/ICOS を介した補助刺激は RA の病態の進行と抑制に関与する可能性が示唆された。このことは、RA 患者の顎関節症発症の関与をも示唆される臨床的価値ある論文である。