

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	横山 雄一
論文担当者	主査 石戸 聡
	副査 小柴 賢洋
	副査 山西 清文
学位論文名	IL-2-Anti-IL-2 Monoclonal Antibody Immune Complexes Inhibit
	Collagen-Induced Arthritis by Augmenting Regulatory T Cell
	Functions
	(IL-2 抗 IL-2 抗体免疫複合体は制御性 T 細胞の機能を増強する
	ことによりコラーゲン誘発関節炎を抑制する)
論文審査の結果の要旨	
<p>誘導性制御性 T 細胞 (iTreg) は T 細胞受容体からの刺激が存在しなくても、IL-2 の刺激によって増殖することが可能である。従って、低用量 IL-2 により Treg を選択的に誘導することが可能である。慢性 GvHD では Treg の質的・量的な低下が起こっているが、低用量 IL-2 によって慢性 GvHD の制御が可能であると報告されている。また、IL-2-抗 IL-2 抗体免疫複合体 (IL-2ICs) は IL-2 と比較して半減期が長く、CD25 に選択的に結合することから、より特異的に Treg を増加させることが可能である。関節リウマチにおいても Treg の質的・量的な低下が報告されていることから、学位申請者らは IL-2ICs を用いて関節リウマチを制御できるか否かの検討を行い、その制御機構の検討を行なった。Day0 と day21 に II 型 collagen を投与することにより誘導した collagen induced arthritis (CIA) に day21 から 3 日間 IL-2ICs を投与し、関節スコアによる臨床学的解析、病理学組織学的解析、免疫細胞学的解析にて治療評価を行った。その結果、IL-2ICs 投与により 7 日後の Treg は約 1.6 倍に増加し、関節炎スコアは有意に抑制された。血液中に増加した Treg は関節炎局所でも増加していた。また脾臓の Treg は約 3 倍に増加しており、in vitro suppression assay にて Treg の抑制能が有意に増強していた。また細胞内サイトカインの検討では Treg の IL-10 産生は約 4 倍に増加しており、Th1 と Th17 は有意に抑制されていた。以上の結果より、IL-2ICs 投与により Treg 細胞数のみならず Treg の抑制能も増強し、関節炎を抑制することができることが明らかとなった。これらの知見は、自己の免疫細胞の制御により関節リウマチを制御するという、新たな治療法の可能性を示唆しており、先端医療の発展に貢献できるものである。したがって、本論文は、学位論文に値するものであると判断した。</p>	