

## 学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

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 )

兵庫医科大学大学院医学研究科

先端医学専攻 分子病態制御 系

リウマチ学 (指導教授 小山 英則 )

氏 名 横山 雄一

【背景】誘導性制御性 T 細胞 (iTreg) は T 細胞受容体の刺激が無くても、IL-2 が存在すれば増殖可能である。近年、低用量 IL-2 により Treg を増殖させることによる Treg 数の低下した graft-versus-host disease や全身性エリテマトーデスといった疾患への治療応用が検討され、将来的に有用な治療手段となりえる。IL-2-抗 IL-2 抗体免疫複合体 (IL-2ICs) は、IL-2 に比べ血中半減期が長く、Treg を効率的に増殖させる。

【目的】関節リウマチにおける IL-2 の制御機構を明らかにすることを目的とした。

【方法】DBA/1 マウスに day0 と day21 に 2 型コラーゲンを免疫し関節炎を誘導した (CIA)。IL-2ICs とコントロールとして Peroxidase- 抗 Peroxidase 抗体免疫複合体 (mPAPICs) もしくは PBS を day21 より 3 日間投与した。治療効果は関節腫脹スコア、関節局所の組織所見で評価した。また関節局所の Treg とサイトカインは関節組織の免疫染色にて評価した。Treg の抑制能は各群のマウス脾臓から調整した CD4+CD25<sup>-</sup>細胞を CFSE で標識し、CD4+CD25<sup>+</sup>細胞を共培養し FACS で解析した。細胞内サイトカインは脾臓から調整した細胞を染色し FACS で解析した。

【結果】関節腫脹スコアは IL-2ICs 群において、mPAPICs 群と PBS 群より優位に抑制された。また、病理組織学的所見でも、IL-2ICs 群で優位に関節組織へのリンパ球浸潤が抑制された。関節組織での Foxp3 陽性細胞は有意に IL-2 ICs 群で増加しており、IL-6、IL-17、TNF $\alpha$  は有意に抑制されていた。Treg の抑制能は IL-2ICs 投与により有意に上昇していた。脾臓の Treg 細胞数と Treg の IL-10 発現は、IL-2ICs 投与により有意に増加していた。また、脾臓 CD4<sup>+</sup>T 細胞の IFN- $\gamma$  と IL-17 の発現は IL-2ICs 投与により減少していた。

【結論】CIA において、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を明らかとした。