

Ag and IL-2 immune complexes efficiently expand Ag-specific Treg cells that migrate in response to chemokines and reduce localized immune responses

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/40273 |

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2396 号 氏名 浜野 良子
論文審査担当者 主査 谷内江 昭宏 印
副査 中尾 眞二 印
村松 正道 印

学位請求論文

題 名 Ag and IL-2 immune complexes efficiently expand Ag-specific Treg cells that migrate in response to chemokines and reduce localized immune responses
European Journal of Immunology 掲載予定

抗原はその投与方法や量などの違いにより、生体への作用が異なることが知られており、高用量抗原の経静脈投与では免疫寛容が誘導されることが報告されている。そのメカニズムの一つとして循環血中に投与された抗原が、胸腺で捕捉・抗原提示され、抗原特異的制御性 T 細胞を誘導することが示されている。一方、IL-2 は制御性 T 細胞の維持・増殖に重要なサイトカインの一つであるが、IL-2-抗 IL-2 抗体免疫複合体（以下 IL-2IC）をマウスに投与すると著明な制御性 T 細胞の増幅が起きることが報告されている。以上の知見に基づき、胸腺由来の抗原特異的制御性 T 細胞を効率的に増幅させ、末梢での抗原特異的な炎症を抑制する方法を確立することを目指し以下の結果が得られた。

- ① 制御性 T 細胞の末梢組織への集積を評価した。背中に空気を皮下注射することでエアパウチを作成した卵白アルブミン（OVA）特異的 T 細胞受容体導入遺伝子改変マウス（DO11.10）に高用量の OVA を経静脈的に連続投与し、さらにエアパウチ内に OVA を投与したところ抗原特異的制御性 T 細胞がエアパウチ内に集積した。
- ② 胸腺切除マウスでは有意に制御性 T 細胞の誘導が減少したことから、誘導された制御性 T 細胞の大部分は胸腺由来であることが示唆された。
- ③ OVA の投与により誘導された抗原特異的制御性 T 細胞はエフェクター T 細胞と比較して CCR2 を強く発現していた。さらに、CCR2 を阻害するとエアパウチへの抗原特異的制御性 T 細胞の集積は阻害されたことから、抗原特異的制御性 T 細胞の動態に CCR2 が関与していると考えられた。
- ④ DO11.10 骨髄キメラマウスや野生型マウスにおいて足底の遅延型過敏反応モデルを作成した。あらかじめ OVA と IL-2IC を投与することで、抗原特異的制御性 T 細胞が足底の炎症部位に増加し、炎症が著明に抑制されることが観察された。CCR2 阻害によって、炎症の抑制効果は軽減された。

以上より、高用量の抗原と IL-2IC の投与は抗原特異的制御性 T 細胞を効果的に増幅させ、増幅された抗原特異的制御性 T 細胞は、CCR2 依存的に抗原存在部位に集積することで、局所の免疫反応を抑制する可能性が示唆された。

本研究は *in vivo* で胸腺由来抗原特異的制御性 T 細胞を効果的に誘導する方法を確立し、その炎症抑制効果を報告した初めての論文であり学位に値すると判断された。