CD80/CD86-CD28 signal blockade induces regulatory T cells that attenuate allergic disease

授与機関名　順天堂大学

学位記番号　甲第 2706 号

CD80/CD86-CD28 signal blockade induces regulatory T cells that attenuate allergic disease

CD80/CD86-CD28 シグナル遮断下で誘導した制御性 T 細胞は、アレルギー症状を軽減する

前原 由依（まえはら ゆい）

博士（医学）

論文内容の要旨

これまでに、CD80/CD86-CD28 共刺激の遮断下でのレシピエントリンパ球と放射線照射ドナーリンパ球の共培養（混合リンパ球反応（MLR)）により、ドナー抗原特異的な免疫抑制能を持つアナジーT 細胞（誘導型抑制性 T 細胞; iTs 細胞）を誘導でき、マウス心移植モデル、サル腎移植モデルおよび臓器移植患者を対象とした臨床研究において、この iTs 細胞の投与により、免疫抑制剤の服用をしなくても、移植臓器の生着が有意に延長すると報告されている。今回、我々はペプチド抗原特異的な iTs 細胞の誘導が可能か探った。

拮抗性抗 CD80/86 モノクローナル抗体の存在下で 卵白タンパク（Ovalbumin、OVA）ペプチドで刺激された OVA 特異的 T 細胞レセプターを発現する DO11.10 脾臓 T 細胞 （DO11.10 iTs 細胞） は、再刺激時に IL-4 および IL-13 を産生しないアナジー細胞であった （68.6 ± 20.6 pg/ml vs 1.3 ± 2.3 pg/ml in IL-4, 7,595.0 ± 2685.8 pg/ml vs 1,960.8 ± 1195.6 pg/ml in IL-13)。しかし、$CD25^+$ $CD4^+$ DO11.10 iTs 細胞に単離しても、OVA 刺激された DO11.10 脾細胞からの IL-4 の産生は減少させたが、IL-13 の産生は減少させなかった。そこで制御性 T 細胞である $Foxp3^+$ $CD4^+$ DO11.10 iTs 細胞に単離したところ IL-4 と IL-13 の産生を阻害した。一方で、$Foxp3^-$ $CD4^+$ DO11.10 iTs 細胞は IL-4 産生には影響を及ぼさなかったが、IL-13 の産生を増強した。さらに、$Foxp3^+$ $CD4^+$ DO11.10 iTs 細胞の抑制能は naive $Foxp3^+$ DO11.10 制御性 T 細胞よりも増強されていた。

WT マウスを用いても OVA 特異的 iTs 細胞は誘導可能であり、OVA 特異的 WT iTs 細胞は OVA 刺激による BALB/c 脾細胞からの IL-4 の産生を、$Foxp3^+$ WT iTs 細胞は IL-4 と IL-13 の産生を阻害した。そして、$Foxp3^+$ WT iTs 細胞の抑制能は naive $Foxp3^+$制御性 T 細胞よりも増強されていた。一方、WT $Foxp3^-$ $CD4^+$ iTS 細胞は IL-4 および IL-13 の産生に影響しなかった。最後に OVA 特異的 WT iTs 細胞を食物アレルギーモデルマウスに投与したところ、腸管上皮への制御性 T 細胞の浸潤を増やし好酸球の浸潤を抑制して、アレルギー症状を大幅に軽減した。

これらの結果は、ペプチド抗原刺激時の CD80/CD86-CD28 共刺激の遮断により、アレルギー疾患を阻害できる特異的な $Foxp3^+$制御性 T 細胞を含む細胞集団を誘導可能であることを示唆している。