

学位論文抄録

免疫抑制における、制御性T細胞及び

Forkhead Box P3 (FOXP3) 遺伝子の意義

-H I V感染症と生体肝移植における検討-

(Regulatory T cell and FOXP3 in immuno-suppressed state – Studies in human immuno-deficiency virus infection and living donor liver transplantation)

坂本理恵子

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻小児外科学

指導教員

猪股 裕紀洋教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻小児外科学

## 学位論文抄録

〔背景〕 CD4陽性CD25陽性T細胞は、その機能から制御性T細胞と呼ばれている。さらに、Forkhead Box P3 (FOXP3) 遺伝子は、マウス制御性T細胞の活動性を左右するマスターコントロール遺伝子として注目されている。しかし、ヒト免疫機構制御への臨床的関わりは十分解明されていない。そこで、HIV感染症及び生体肝移植後という、異なる要因ながら免疫機構が抑制された臨床病態における末梢血中の制御性T細胞の存在割合や機能、FOXP3メッセンジャーRNA (mRNA) 発現を検討し、それぞれの治療上における意義を検討した。

〔方法〕 HIV陽性患者では50名で、その末梢血単核球 (PBMC) 中のCD4陽性CD25陽性T細胞の割合とFOXP3mRNAの発現量を測定した。これらの2因子を健常群と比較し、また患者のウイルス量との相関の有無をみた。更にFOXP3mRNAの発現量の高低で2群間に分け、制御性T細胞の免疫反応抑制能に違いがあるかどうかを評価した。免疫反応の抑制能の評価として、PBMCにおけるHIV抗原刺激に対するIFN $\gamma$ 産生CD4陽性T細胞数の割合を分析した。MACS beadsを用いてCD25陽性細胞を除去したPBMCと、PBMCでのIFN $\gamma$ 産生CD4陽性T細胞数の割合の違いを増加率として算出した。生体肝移植患者では、CD4陽性CD25陽性T細胞の割合とFOXP3mRNAの発現量に関して、術後早期における経時的追跡と長期経過後の患者集団と健常者との比較を行い、また拒絶反応の有無との関係を検討した。PBMC中のCD4陽性CD25陽性T細胞の割合はFlow assisted cell sorting (FACS)により算出し、FOXP3mRNAの発現量はRT-PCRにより定量した。

〔結果〕 HIV陽性患者では、CD4陽性CD25陽性T細胞の割合は健常群と有意差が見られなかったが、FOXP3mRNAの発現量は患者群で有意に高かった。またFOXP3mRNAの発現量はウイルス量との相関を認めた。FOXP3mRNAの発現量の高い群において、HIV抗原に対するIFN $\gamma$ 産生CD4陽性T細胞の増加率が有意に高かった。肝移植後患者では、術後早期には、CD4陽性CD25陽性T細胞が有意な変化を示さない一方、FOXP3mRNAの発現量は、術後7日目に術前より有意に上昇しその後低下した。また、拒絶有群で拒絶無群より低い傾向を示した。長期経過患者では、CD4陽性CD25陽性T細胞の割合は健常者より有意に低かったが、FOXP3mRNAの発現量には差がみられなかった。拒絶反応発症の有無で比較すると、FOXP3mRNAの発現量は、拒絶有群で明らかに低かった。

〔考察〕 HIV陽性患者ではFOXP3mRNAの発現量が高い症例ではHIV抗原特異的な制御性T細胞がヘルパーT細胞の免疫反応を強く抑制している可能性が示唆された。生体肝移植後患者では、FOXP3mRNAの発現量が拒絶反応の有無に相関していると考えられた。

〔結語〕 HIV感染及び生体肝移植のいずれの病態においてもFOXP3mRNA定量がその臨床状態の把握の一助となり、治療選択や治療内容変更の指標となる可能性があると思われた。