

Title	CD28 superagonist-induced regulatory T cell expansion ameliorates mesangioproliferative glomerulonephritis in rats
Author(s)	宮里, 研郎
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58981
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	宮 里 研 郎
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 24816 号
学位授与年月日	平成23年4月27日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	CD28 superagonist-induced regulatory T cell expansion ameliorates mesangioproliferative glomerulonephritis in rats (抗 CD28superagonist 抗体の制御性 T 細胞の選択的増殖作用によるメサンギウム増殖性実験腎炎に対する治療効果の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 楽木 宏実 (副査) 教授 竹田 潔 教授 野々村祝夫

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

腎炎では、メサンギウム細胞と基質の増殖により糸球体疾患の増悪や糸球体硬化が起り、単球・マクロファージの浸潤がその病勢や重傷度に深く関わっていることが知られている。

また、抗 CD28superagonist 抗体(JJ316)は、様々な免疫反応の抑制に重要な役割を果たしている制御性 T 細胞を選択的に増殖させる効果があることが確認されており、いくつかの実験自己免疫疾患モデルに対しその治療効果が認められている。

そこで我々は、JJ316 により誘導された制御性 T 細胞を介して、マクロファージを制御することにより、メサンギウム増殖性腎炎の病勢を抑えることができるのではないかと考え治療効果の検討を行った。

〔 方法ならびに成績 〕

Thy1 腎炎は、抗 Thy1 抗体 (1-22-3 抗体) 投与後にマクロファージの浸潤を伴ったメサンギウム細胞の増殖を特徴とするメサンギウム増殖性糸球体腎炎を発症する実験モデルである。

Wistar ラットを normal 群、Thy1 腎炎群、Thy1 腎炎+JJ316 群の 3 群 (n=12) に分け、day0 に normal 群には生食、Thy1 腎炎群、Thy1 腎炎+JJ316 群の 2 群には 1-22-3 抗体を静注し、day3 に normal 群、Thy1 腎炎群に生理食塩水、Thy1 腎炎+JJ316 群に JJ316 を投与。その後、day6 に 3 群 6 匹ずつの腎組織を採取し、免疫組織染色にて、Treg に特異的に発現する FoxP3、macrophage に発現する CD68 (ED1)、“alternatively activated macrophage”と呼ばれる免疫抑制に関わる macrophage に発現すると言われる CD163 (ED2) を評価した。FoxP3 陽性細胞は normal 群、Thy1 腎炎群と比べて Thy1+JJ316 群の腎組織内に有意に多く浸潤して

いるのが認められた。ED1 陽性細胞の浸潤は normal 群と比べて Thy1 腎炎群で増加し、CD28SA の投与により減少した。正常腎では全く認められない ED2 陽性細胞は、Thy1 腎炎群でもほとんど認められなかったが、JJ316 投与群の糸球体で有意に増加した。これらを分離した糸球体の mRNA 量を real time PCR にて確認したところ、FoxP3、CD163 とともに JJ316 投与群で Thy1 腎炎群よりも明らかに発現が多く認められた。

Treg 誘導による腎糸球体での各種サイトカインの影響を調べるため、day6 の分離糸球体で real time PCR を施行し評価した。炎症系サイトカインである IFN- γ 、TNF- α 、IL-6 は正常群と比べ Thy1 腎炎群で有意に増加したが、JJ316 投与群により有意に減少した。免疫抑制系サイトカインの IL-10 は Thy1 腎炎群と比べ JJ316 投与群で有意に増加していた。

day8 に尿と血液を採取し (n=6)、尿蛋白と BUN、Cr で治療効果を評価した。尿蛋白は、Thy 腎炎群で明らかに増加し、治療群では正常群とほぼ同等に改善した。BUN、Cr も同様に、腎炎群で明らかに上昇し、治療群でほぼ正常化していた。尿蛋白、BUN、Cr とも有意な治療効果が確認できた。

Day8 (n=6) に採取した腎組織の PAS 染色では、腎炎群にて重度のメサンギウム細胞増殖と基質の拡大が認められたが、治療群では明らかに改善が認められていた。

〔 総 括 〕

CD28SA の投与により、Treg が選択的に増殖した結果、Thy 腎炎の糸球体に Treg と “alternative activated macrophage” の浸潤を増加することが確認できた。これにより、腎炎の糸球体で増加した炎症系サイトカインが低下し、逆に、免疫抑制系の免疫抑制系サイトカインが増加しているのが認められた。

これらの知見から、CD28SA が Treg を介して、IL-10 を増加させることにより、“alternative activated macrophage” を誘導し、腎炎を軽快させたことが考えられた。この結果は、今後糸球体腎炎に新たな治療の可能性を示唆するものであると期待される。

論文審査の結果の要旨

腎炎の進展においては、マクロファージが重要な役割を果たしている。それらは、炎症を惹起する Classically activated Macrophage と、免疫を抑制したり組織を修復したり Alternatively activated Macrophage が存在する。今回、制御性 T 細胞 (Treg) を優先的に増殖させる作用のある抗 CD28 superagonist 抗体 (CD28SA) という抗体を使用し、増殖活性化された Treg が、組織のマクロファージを免疫抑制作用のある Alternatively activated Macrophage に誘導し、腎炎を抑制するかを検討した。Wistar ラットを normal control 群、疾患群、治療群の 3 つに分け、疾患群と治療群に対し、day0 に Mesangiolytic によるメサンギウム増殖性腎炎を誘発する抗 Thy1 抗体を静脈投与し、day3 に治療群にのみ CD28SA を投与。その後、day6 と day8 に検体を採取した。治療群において、炎症系サイトカインの抑制や免疫抑制系のサイトカインの増加、また Treg や Alternatively activated Macrophage が多く誘導されてきているのが確認された。尿所見、血液所見、病理組織上明らかな改善が認められた。CD28SA により制御性 T 細胞が優先的に増殖し、Alternatively activated Macrophage を誘導して、メサンギウム増殖性実験腎炎を軽快させることが確認された。

この論文内容は学位の授与に値すると考えられる。