

Title	The Proportion of Regulatory T Cells in Patients with Rheumatoid Arthritis : A Meta-Analysis
Author(s)	森田, 貴義
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/61528">https://hdl.handle.net/11094/61528</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	森田 貴義
論文題名 Title	<b>The Proportion of Regulatory T Cells in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis</b> (関節リウマチ患者における制御性T細胞の割合についてメタ解析を用いた検討)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>制御性T細胞(regulatory T cell:Treg)は末梢性免疫寛容において非常に重要な役割を担っている。その機能の破綻にてヒトではIPEX症候群、マウスではscurfyといった自己免疫疾患が発症することが知られている。その事実から自己免疫疾患の発症にTregが関与している可能性が注目されており、自己免疫疾患の病態解明や治療への応用が期待されている。一方で、自己免疫疾患の一つである関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)は、その発症メカニズムや病因に関してまだ十分明らかとなっていない。RAの病態を明らかにする目的で過去にRAとTregの関係が評価されているが、RA患者においてTregの免疫抑制機能が変化しているのか一定の見解が得られていない。さらには、RA患者の末梢血中のTregの割合ですら変化するのかどうか結論がでていない現状である。このような状況から、RAの病態とTregとの関係を明らかにする目的で、過去に報告されているRA患者のTregの割合を報告した文献を集め、システマティックレビューとメタ解析を用いてRA患者のTregの割合について検討を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>RA患者の末梢血中Tregの割合を評価している文献をPubMedとGoogle scholarにて検索を行った。検索ワードはそれぞれ["rheumatoid arthritis" AND ("regulatory T" OR Treg) AND (human OR patient) NOT (review OR mice OR rat)], [allintitle:"rheumatoid arthritis" ("regulatory T" OR "Treg" OR "CD25" OR "Foxp3")]を用いた。検索範囲として2005年1月から2015年6月に報告された文献を対象とした。検索された文献について、Web上で閲覧可能であること、ヒトの研究であること、original articleであること、末梢血中のTregの割合が評価されていること、RA患者を対象とした研究であることを満たす文献を採択した。さらに、Tregの割合を数値による記載がないもの、コントロール群のTregの割合が評価されていないもの、Tregの割合に対する標準偏差の記載がないもの、サンプル数の記載がないものは除外した。この結果、31文献を本研究の対象とすることができた。まず各文献の内容についてシステマティックレビューを実施し、患者背景やTregの定義とその評価方法、著者の国籍、掲載年代などを評価し選択した文献に明らかな偏り(バイアス)がないことを確認した。Tregの定義に関しては文献間で様々であり、Tregの割合に一定の見解が得られない原因の一つになっている可能性が考慮された。次に、各文献の質を評価した。各文献は基礎研究結果や不完全な症例対象研究であり、エビデンスレベルはIVと評価した。出版バイアスはファンネルプロットを用い、バイアスを認めないことを確認した。31文献すべてのデータを用いてRA患者の末梢血中Tregの割合についてrandom effect modelを用いてメタ解析した所、RA患者のTregの割合はコントロール群と比べて変化しないことが示唆された。次にTregの定義に注目しサブ解析を実施した。その結果、CD25単独陽性、Foxp3単独陽性、CD25+CD127-で定義されたデータの統合ではTregの割合はRA患者とコントロール群で差を認めなかったが、CD25high, CD25+Foxp3+, CD25highFoxp3+で定義されたデータを統合した所、末梢血中Tregの割合はコントロール群に比べてそれぞれ低下している傾向が示された。さらに、Tregの定義をCD25+Foxp3+に注目し、RAの高疾患活動性と低疾患活動性患者でTregの割合を比較した所、高疾患活動性の患者でTregの割合が低下している可能性が示唆された。同様に、RA患者の末梢血と滑液中のTregの割合を比較した所滑液中Tregが末梢血中に比べて著明に増加している可能性が示唆された。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>RA患者の末梢血中Tregの割合はコントロール群より低下しており、滑膜中のTregの割合は末梢血より増加する可能性が示唆され、RAの病態にTregが関与している可能性が考慮された。炎症性疾患ではエフェクター細胞がCD25やFoxp3を低発現することが知られており、自己免疫疾患の病態の中におけるTreg動態を評価する上でCD25highなどのエフェクター細胞をより除外できる定義を用いてTregを評価することが重要であると考えられた。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 森田 貴義	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 熊、御 淳
	副 査 大阪大学教授 松本 泰志
	副 査 大阪大学教授 田中 敏郎
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>関節リウマチ(RA)の病因の一つとして、制御性T細胞(Treg)の機能低下に伴う末梢性免疫寛容の破綻が考慮されている。しかし、過去の研究ではRA患者のTregの機能が低下しているという結論は得られておらず、末梢血のTregの割合ですら一定の見解が得られていない。そこで、RA患者におけるTreg動態を明らかにする目的で、過去にRA患者のTregの割合を報告した文献についてシステマティックレビューとメタ解析を行った。その結果、CD25+Foxp3+で定義されたTregやCD25-highで定義されたエフェクターTregの割合がコントロール群に比較し、RA患者で低下していることが確認された。また、滑膜中のCD25+Foxp3+で定義されたTregの割合は末梢血中と比較して増加していることが認められた。本研究にてRAの病態にTregが関与している可能性が示された。以上より、本論文は学位の授与に値すると考えられる。</p>	