

Title	Hyperexpression of Inducible Costimulator and Its Contribution on Lamina Propria T cells in Inflammatory Bowel Disease.
Sub Title	炎症性腸疾患腸管粘膜内T細胞におけるInducible costimulatorの発現亢進とその役割
Author	佐藤, 俊朗(Sato, Toshiro)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.2 (2004. 6) ,p.10-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0010

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Hyperexpression of Inducible Costimulator and Its Contribution on Lamina Propria T cells in Inflammatory Bowel Disease.

(炎症性腸疾患腸管粘膜内T細胞におけるInducible costimulatorの発現亢進とその役割)

佐藤 俊朗

内容の要旨

潰瘍性大腸炎 (UC) ・クローン病 (CD) に代表される炎症性腸疾患は腸管内抗原に対して過剰な免疫反応が起きた結果、腸管粘膜の慢性持続性炎症を認める疾患である。特に腸管粘膜内T細胞 (LPT) の活性化が重要であることが示唆されており、これは後天性免疫不全症候群の併発や、免疫抑制剤であるサイクロスポリンの投与により緩解が導入されることで裏付けられている。T細胞は活性化の際、T細胞受容体を介した抗原刺激以外に副刺激が必要であることが知られている。今回著者は新規副刺激分子であるInducible costimulator (ICOS) の炎症性腸疾患腸管粘膜内T細胞における発現について検討した。ICOSはUC・CDの炎症部腸管粘膜で発現が亢進しており、健常者の腸管粘膜では発現していなかった。また、ICOSのリガンドであるB7hも同様にUC・CDの炎症部腸管粘膜において発現の亢進を認めた。発現したICOSが機能的な活性を有しているかどうかを確認するため、抗CD3抗体、抗ICOS抗体によりLPTを刺激し、増殖活性を検討した。抗ICOS抗体はLPTに対して抗CD3抗体とともに相乗的に増殖刺激効果を示し、粘膜局所におけるICOSとB7hの発現亢進がLPTの増殖に関与していることが示された。次に抗ICOS抗体を用いて、ICOS刺激によるLPTのサイトカイン産生について検討した。ICOS刺激はLPTに対して、末梢血T細胞と同様にIL-4, IL-5, IL-10, IFN- γ の産生を誘導したが、IL-2の産生誘導能は低かった。また、UCではCDおよび健常者に比しCD3/ICOS刺激によるLPTのIL-5産生能が有意に高かった。このことはUCがTh2-like diseaseとされていることを裏付ける所見と考えられた。CDはTh1 diseaseとされており、IFN- γ 産生が高いことが予想されたが、CD3/ICOS刺激によるLPTのIFN- γ 産生能は健常人と同等であった。LPTに対してCD3/ICOS刺激にIL-12を加えて刺激した後のIFN- γ の産生を検討したところ、CDのLPTはUCや健常人のLPTに比し有意に高いIFN- γ 産生能を有していた。CDのLPTにおいて、ICOSはIL-12とともに相乗的にIFN- γ 産生誘導をしていることが示された。

このように、ICOSはそのリガンドであるB7hとともに炎症性腸疾患の炎症粘膜局所で発現が亢進しており、LPTの増殖活性亢進、サイトカイン産生の誘導に強く関与していた。また、ICOSは末梢血T細胞に発現しておらず、炎症粘膜局所に特異的に発現することから治療標的としても非常に有用な分子となりうることを示唆された。

論文審査の要旨

炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎 (UC) ・クローン病 (CD)) は腸管粘膜の慢性持続性炎症を認める疾患であるが、その成因の一つとして、腸管粘膜内T細胞 (LPT) の活性化が重要であることが示唆されている。そこで申請者は新規副刺激分子であるInducible costimulator (ICOS) の炎症性腸疾患腸管粘膜内T細胞における発現について検討した。ICOSはUC・CDの炎症部腸管粘膜で発現が亢進しており、健常者の腸管粘膜では発現していなかった。また、ICOSのリガンドであるB7hも同様にUC・CDの炎症部腸管粘膜において発現の亢進を認めた。LPTは抗CD3抗体、抗ICOS抗体により相乗的に増殖刺激効果を示し、サイトカイン産生はUCにおいてIL-5産生能が高く、CDにおいてIFN- γ 産生能が高かった。ICOSはそのリガンドであるB7hとともに炎症性腸疾患の炎症粘膜局所で発現が亢進しており、LPTの増殖活性亢進、サイトカイン産生の誘導に強く関与することが示された。また、ICOSは末梢血T細胞に発現しておらず、炎症粘膜局所に特異的に発現することから治療標的としても非常に有用な分子となりうることを示唆された。

審査では上皮間T細胞 (IEL) のICOSと上皮細胞のB7hの発現について質問され、炎症性腸疾患のIELもICOSの発現が亢進すること、上皮細胞のB7hは発現が弱く活性が弱いと考えられるが、機能解析が必要であると回答した。また、UCとCDにおけるサイトカイン産生の結果について質問され、CDはTh1優位、UCは典型的ではないがTh2優位であり、それぞれの疾患の病態に関与していること、また、炎症による抗CD3抗体に対する抵抗性のため炎症性腸疾患のLPTではサイトカイン産生が低下すると回答した。さらに、炎症性腸疾患の病態におけるICOSの意義について質問され、ICOSはメモリーT細胞に発現しており、炎症性腸疾患の病因ではなく炎症の結果と考えられること、ICOSとB7hの誘導により炎症の増悪、維持に関与している可能性について回答した。また、ICOSの発現細胞は同時にCD25を発現しているが、増殖活性は亢進しており、調節性T細胞である可能性が低いと回答した。さらに炎症性腸疾患の活動性の指標として内視鏡基準を使用した方がよいこと、ICOSの発現の表現を%ではなくmean fluorescence indexを用いた方がよいことを助言された。

以上、本研究はなお検討すべき点が残るものの、炎症性腸疾患の病態におけるICOS分子の重要性を明らかにし、ICOS陽性細胞を標的とした新たな治療法の可能性を示唆した点で消化器病学上価値のある優れた研究と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 石井 裕正

微生物学・免疫学 石川 博通 外科学 北島 政樹

微生物学・免疫学 小安 重夫

学術確認担当者：

審査委員長：石川 博通

試問日：平成16年2月10日