

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 堀 田 恵 理

主論文 1 編

Platelets are important for the development of immune tolerance: possible involvement of TGF- β in the mechanism
Experimental Dermatology 28; 801-808, 2019

審査結果の要旨

血小板は、止血機能に加えて、炎症反応に関わっていることが知られている。また制御性T細胞は、胸腺または末梢で分化し、自己免疫応答や非自己に対する免疫応答の抑制に関与している。末梢組織では、CD4⁺T細胞が TGF- β や T 細胞受容体刺激などを受けることで、Foxp3 陽性制御性T細胞に分化することが報告されている。TGF- β は血小板に最も多く含まれているサイトカインであり、TGF- β が制御性T細胞の分化・増殖を誘導することが報告されているが、免疫・炎症反応の制御機構における血小板の役割に関する研究は、これまでにほとんど行われていない。

申請者は、血小板が炎症制御機構における制御性T細胞の誘導において、重要な役割を果たしており、その機序の一つとして、血小板由来の TGF- β が深く関与していることを解明した。まず、低濃度のアレルゲンを反復塗布することにより、皮膚免疫寛容が誘導される (low zone tolerance: LZT) ことを確認した。LZT を行うことで、接触過敏反応は減弱し、皮膚炎組織への白血球浸潤数が減少し、皮膚炎組織および所属リンパ節中の制御性T細胞の割合が増加し、皮膚免疫寛容が誘導された。次に免疫寛容誘導における血小板の役割を検討するために、LZT の期間に、抗血小板抗体またはアイソタイプ抗体を3日に1回投与した。抗血小板抗体の最終投与から24時間後に採血を行ったところ、抗血小板抗体を投与した群では、循環血液中の血小板数は投与開始前と比べ約83%減少しており、LZT の期間中に循環血液中の血小板数が減少していることを確認した。この期間中に抗血小板抗体を投与した群で、接触過敏反応は増強し、皮膚炎組織へ浸潤した白血球数が増加し、また皮膚炎組織および所属リンパ節中の制御性T細胞の割合が減少した。次に、血漿中の TGF- β の濃度について検討したところ、LZT することで、コントロール群 (免疫寛容を誘導しない群) と比較し、血漿中 TGF- β の濃度は増加したが、免疫寛容誘導の期間に抗血小板抗体を投与することで、血漿中 TGF- β は有意に減少した。さらに、LZT の期間における TGF- β の影響を検討するために、LZT の期間中に、抗血小板抗体およびリコンビナント TGF- β 1 をともに投与したところ、接触過敏反応は減弱し、皮膚炎組織への白血球浸潤数が減少し、制御性T細胞の割合が増加した。また、LZT の期間に抗 TGF- β 抗体を投与することで、接触過敏反応は増強し、皮膚炎組織への白血球浸潤が増加し、制御性T細胞の割合が減少した。

以上が本論文の要旨であるが、血小板が炎症制御機構における制御性T細胞の誘導において、重要な役割を果たしており、その機序の一つとして、血小板由来の TGF- β が深く関与していることを明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

令和元年9月19日

審査委員 教授	松 田 修	㊟
審査委員 教授	池 谷 博	㊟
審査委員 教授	黒 田 純 也	㊟