

論文審査の結果の要旨

Protective Role of ICOS and ICOS Ligand in Corneal Transplantation and in Maintenance of Immune Privilege

角膜移植と免疫特権の維持における ICOS・ICOS Ligand の保護的な役割

日本医科大学大学院医学研究科 眼科学分野
研究生 國重 智之

Invest Ophthalmol Vis Sci. 57:6815-6823, 2016.

Inducible costimulatory molecule (ICOS) は、CD28 スーパーファミリー副刺激分子の一つである。本論文では、マウス角膜移植モデルと前房関連免疫偏位 (ACAID) 誘導モデルを用いて、ICOS とそのリガンドである ICOS Ligand (ICOSL) が角膜移植における免疫特権にどのように寄与しているのかを示した。

正常角膜には ICOSL の mRNA が発現している。アロ角膜移植モデルでは、ICOSL 発現を阻害したマウス宿主で、野生型宿主に比較して有意に生着率は短縮した。この機序を解明するために、マウスアロ角膜移植の生着グラフト・拒絶グラフトの ICOSL の発現について、ICOSL mRNA の発現量を比較したところ、拒絶グラフトにおける ICOSL mRNA の発現量は有意に低下していた。次に、免疫染色にて ICOS+ Foxp3+ CD4+ T 細胞と ICOS+ Foxp3(−) CD4+ T 細胞の数を比較したところ、生着グラフトでは両者に有意差を認めなかったが、拒絶グラフトでは後者 (Foxp3(−)) が有意に多かった。以上から、ICOSL は ICOS+CD4+ 制御性 T 細胞の作用を介し、移植片を生着させる働きをするメカニズムが示唆された。また、角膜内皮細胞とアロ ICOS-KO-T 細胞の共培養後の角膜内皮死細胞数は、野生型 T 細胞との共培養後と比較して有意に多く、共培養後の制御性 T 細胞の割合も有意に低かった。さらに、ICOS-KO マウスではアロ特異的 ACAID の誘導が野生型と比較して減弱した。

以上から、ICOS・ICOSL は、角膜移植の生着に必須であり、角膜局所で CD4 陽性制御性 T 細胞を維持し、また、ACAID 誘導による免疫寛容を介して、眼の免疫特権に寄与していることが示された。

第二次審査では、Th1 優位と Th2 優位マウス移植モデルの意義、制御性 T 細胞を抑制する実験に関する想定質問、ICOSL 発現部位、他の免疫抑制因子との相違、免疫特権ではない組織への導入の可能性、ICOS の機序とサイトカインとの関連性、臨床応用への目標、ICOS と制御性 T 細胞の関連に関する免疫学的意義、ICOSL の上流経路などについて質疑が行われいずれも的確に回答した。よって本論文は学位論文として価値あるものとして認定した。