

氏名	山 名 二 郎
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2844 号
学位授与の日付	平成17年3月25日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学(三)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Resistance to IL-10 inhibition of interferon gamma production and expression of suppressor of cytokine signaling 1 in CD4 ⁺ T cells from patients with rheumatoid arthritis (関節リウマチ患者のCD4 ⁺ T細胞におけるIL-10によるインターフェロン γ 産生阻害に対する抵抗性と suppressor of cytokine signaling 1の発現)
論文審査委員	教授 中山睿一 教授 白鳥康史 助教授 橋詰博行

学位論文内容の要旨

IL-10はT細胞のCD28を介した副シグナルを阻害することにより、抗原刺激に誘導されるサイトカイン産生を抑制する。我々は、関節リウマチ(RA)のCD4⁺T細胞におけるIL-10による機能抑制に対する抵抗性とその機序について解析した。RA末梢血CD4⁺T細胞は1型IL-10受容体を十分に発現していたが、CD3/CD28共刺激によるインターフェロン γ 産生に対するIL-10の抑制活性は健常者(HC)に比較して低下していた。末梢血および滑膜CD4⁺T細胞では恒常的な転写因子STAT3のリン酸化を認め、IL-10によりSTAT3リン酸化は増強されなかった。RA患者血清により正常CD4⁺T細胞のSTAT3リン酸化が誘導されたが、この誘導はIL-6中和抗体により阻害された。正常CD4⁺T細胞をIL-6存在下で培養することにより、IL-10抵抗性を誘導できた。RA末梢血CD4⁺T細胞はHCに比較してJAK-STAT系阻害タンパクSOCS1の転写が増強していたが、SOCS3は低下していた。従って、RAのCD4⁺T細胞は循環中でIL-10抵抗性を獲得し、その分子機構にはIL-6による恒常的なSTAT3活性化とSOCS1誘導が関与している可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、関節リウマチ(RA)患者のCD4⁺T細胞についてインターロイキン10によるインターフェロン γ 産生阻害に対する抵抗性とSOCS遺伝子の発現を検討したものである。この結果、RA患者におけるCD4⁺T細胞のIL-10抵抗性には、IL-6によるSTAT3の活性化とSOCS1誘導が関与している可能性を明らかにした。本知見は、RAの病態解明に重要な示唆を与えるものとして価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。