

PD-1 expression defines epidermal CD8+CD103+ T cells preferentially producing IL-17A and using skewed TCR repertoire in psoriasis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-11-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Phadungsaksawasdi, Pawit メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003919

論文審査の結果の要旨

乾癬は IL-17/IL-23 経路が関与する慢性炎症性皮膚疾患であり、寛解後もしばしば再燃がみられる。最近、表皮に長期間存在するレジデント記憶 T 細胞 (T_{RM})、中でも $CD8^+CD103^+ T_{RM}$ が、本疾患の病態や再燃と深く関わっていることが明らかとなってきた。一方、慢性湿疹などの他の慢性炎症性皮膚疾患において、PD-1 を発現する $PD-1^+CD8^+CD103^+ T_{RM}$ が重要なエフェクター細胞であることが報告されている。しかし、乾癬病変に存在する $CD8^+CD103^+ T_{RM}$ における PD-1 発現についてはまだ解明されていない。そこで申請者は、乾癬患者の皮膚検体を用いて、表皮の $CD8^+CD103^+ T_{RM}$ における PD-1 の発現とその意義を明らかにすることを目的に本研究を行った。

浜松医科大学附属病院において 8 名の乾癬患者から皮膚生検を行い、免疫染色ならびに皮膚由来の T 細胞を用いて検討を行った。本研究は、浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を得た。

病変部の表皮に存在する $CD8^+CD103^+ T_{RM}$ の約 50% は PD-1 を発現する $PD-1^+CD8^+CD103^+ T_{RM}$ であり、その数は乾癬の臨床的あるいは組織学的重症度と相関した。さらに、 $PD-1^+CD8^+CD103^+ T_{RM}$ は IL-23R を発現し、IL-17A を産生したが、一方で、 $PD-1^+CD8^+CD103^+ T_{RM}$ は IL-23R を発現せず、主として IFN- γ を産生した。病変由来の T 細胞の T 細胞受容体 (TCR) のレパトア解析では、 $CD4^+$ T 細胞では多様な TCR レパトアが確認されたが、 $CD8^+$ T 細胞、とくに $PD-1^+CD8^+CD103^+ T_{RM}$ は限定された TCR レパトアしか利用していなかった。さらに、 $PD-1^+CD8^+CD103^+ T_{RM}$ は、 $PD-1^+CD8^+CD103^+ T_{RM}$ とは異なった TCR V β を利用していた。セクキヌマブ (抗 IL-17A 抗体製剤) を用いて治療を行うと、病変部の $PD-1^+CD8^+CD103^+ T_{RM}$ は有意に減少したが残存し、TCR レパトアの多様性はさらに乏しくなった。

以上より申請者は、乾癬の表皮において PD-1 を発現する $PD-1^+CD8^+CD103^+ T_{RM}$ は、他の T 細胞とは機能的に異なった特徴的な記憶 T 細胞集団であり、TCR の利用も限定され、本疾患の病態や再燃などにおいて重要な役割を果たしていると結論づけた。

本研究は、乾癬における PD-1 を発現する $PD-1^+CD8^+CD103^+ T_{RM}$ の重要性をはじめて明らかにした研究として、審査委員会では高く評価した。以上により、本論文は学位の授与に相応しいと審査委員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 須田 隆文

副査 杉本 健 副査 永田 年