

氏名	朝倉昇司
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 4201 号
学位授与の日付	平成22年 9月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Alloantigen expression on non-hematopoietic cells reduces graft-versus-leukemia effects in mice
(非血液細胞上に発現する同種抗原は移植片対白血病効果を減弱させる；マウスでの検討)

論文審査委員 教授 松川 昭博 教授 山本 和秀 准教授 塚原 宏一

学位論文内容の要旨

同種造血幹細胞移植 (HSCT) は多くの造血器悪性腫瘍の有効な治療として用いられている。移植片対白血病効果 (GVL) と呼ばれる効果はドナー由来の T 細胞によってもたらされる。GVL 効果の誘導は通常は移植片対宿主病 (GVHD) と密接に関わっている。GVL や GVHD をもたらす T 細胞はホストの抗原提示細胞に提示される同種抗原によって活性化されるが、非血液細胞に発現する同種抗原が GVL にどのような影響を与えるかは分かっていない。我々はマイナー組織適合性抗原不一致の骨髄移植のマウスモデルを用いて、ホストの非血液細胞に発現する同種抗原はドナー T 細胞のアポトーシスと機能不全をもたらし、その結果 GVL 効果が減弱することを示した。GVHD により T 細胞の exhaustion に関与する分子である programmed death-1 (PD-1) と PD ligand-1 (PD-L1) がそれぞれ活性化 T 細胞と標的臓器に発現しており、ホストの非血液細胞に発現した同種抗原による T 細胞の機能不全が PD-1/PD-L1 経路に依存する可能性を示した。更に PD-1/PD-L1 経路を阻害すると T 細胞のエフェクター機能が回復し GVL が改善した。これらの結果から GVL における非血液細胞に発現する同種抗原の意義が明らかになり、GVHD と GVL を分離することがヒトの造血幹細胞移植でも可能となるかもしれないことが示唆された。

論文審査結果の要旨

同種造血幹細胞移植時にみられる移植片対白血病効果 (GVL) は有益な反応であるが、通常、宿主に有害な移植片対宿主病 (GVHD) の増悪と関係する。GVL や GVHD を起こす T 細胞はホストの抗原提示細胞に提示される同種抗原によって活性化されるが、非血液細胞に発現する同種抗原が GVL に与える影響は分かっていない。本研究では、マイナー組織適合性抗原不一致の骨髄移植マウスモデルを用いて、非血液細胞に発現した同種抗原が GVL に与える影響を検討した。その結果、ホストの非血液細胞上に発現する同種抗原は、①GVHD を増悪させ、GVL を減弱させる、②T 細胞アポトーシスと機能不全を増強する、③programmed death-1 (PD-1) とその ligand (PD-L1) との経路を刺激する、ことを見いだした。また、ホストの非血液細胞上に同種抗原が欠如すると GVL 効果が維持されること、PD-1 と PD-L1 の反応阻害は GVL 効果を増強させること、も証明した。以上より、ホストの非血液細胞に発現した同種抗原は GVHD を増強し GVL を減弱するという概念を提唱した。この概念は今後の治療戦略にも応用できる可能性をもつ。

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。