学位論文題目
Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Permit Regulatory T Cell Reconstitution
mTOR阻害剤は骨髄移植後の制御性T細胞の再構築を可能とし、マウス慢性移植片対宿主病の発症を抑制する

論文審査員
教授 勝殿 平一郎 教授 岩月 啓氏 教授 八木 孝仁

学位論文内容の要旨
慢性移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）は、同種造血幹細胞移植における疾患以外の最大の移植後死亡原因である。サイクロスポリン（CSA）等のカルシニューリン阻害剤とが急性GVHDの予防として確立され使用されているが、慢性GVHDの予防治療は確立していない。一方、制御性T細胞（Treg）は移植後の免疫観察に重要な役割を果たす。これまで、急性GVHDの予防に有効なCSAの投与が、慢性GVHDの発症する移植後期にTregの再構築にどのような影響を与えるか評価されたことはなかった。本研究では、マウスモデルを用いて移植後に機序の異なる免疫抑制剤を投与し、2つ（脾臓と骨髄）の由来のTregの再構築への影響を検討した。

移植後、移植片内の脾臓由来のTregは一時的な増加のみで次第に減少し、最終的に骨髄由来のTregが大多数を占めた。長期にわたるCSA投与は、骨髄由来のTregの再構築を阻害し慢性GVHDの発症に関与する可能性がある。mTOR阻害剤は骨髄由来のTregの再構築を阻害せず、慢性GVHDの予防に効果が期待される。

論文審査結果の要旨
本研究は慢性の移植片対宿主病（graft-versus-host disease:GVHD）における病態に、ドナー骨髄細胞から宿主樹葉を経て分化・増殖してきた制御性T細胞（Treg）の再構築がどのように関わるのかについて研究を行ったものである。通常の骨髄移植では急性のGVHDを抑制するためにサイクロスポリンA（CSA）を用いるが、この場合は主に胸腺でのTreg分化誘導が抑制されるために結果として末梢でのTregの再構築が阻害され、皮膚にも慢性GVHDを惹起する可能性が示された。一方で別の免疫抑制剤ラママイシンではTregの再構築をほとんど抑制する事は無く、慢性GVHDを回避できる可能性が示唆された。本研究結果は、慢性GVHDのメカニズム解析とそれを回避するための実際的な手法について新しい知見を見いだしたものである。

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。