

氏 名	佐伯 恭昌
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 6958 号
学位授与の日付	2024 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 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	Single Agent of posttransplant cyclophosphamide without calcineurin inhibitor controls severity of experimental chronic GVHD (カルシニューリン阻害剤を用いない移植後シクロホスファミド単剤投与は実験的マウス慢性 GVHD モデルの重症度を制御する)
論文審査委員	教授 鵜殿平一郎 教授 塚原宏一 准教授 團迫浩方

学位論文内容の要旨

慢性移植片対宿主病 (GVHD) は、同種造血細胞移植 (HCT) 後の晩期死亡および合併症の重要な位置を占めるが、その病因には不明な点が多い。近年、HLA 半合致移植において、移植後シクロホスファミド(PTCY)の使用により急性 GVHD と慢性 GVHD の発生率が低いことが明らかになった。PTCY は現在、HLA 一致 HCT においても使用されつつあるが、その慢性 GVHD 抑制効果の病態には不明な点が多い。今回、マウス慢性 GVHD モデルを使用して、PTCY を用いた HLA 一致 HCT における慢性 GVHD のメカニズムを研究した。PTCY は、エフェクター T 細胞を抑制し、制御性 T 細胞を保存することにより、臨床的および病理学的慢性 GVHD を軽減した。さらに、シクロスポリン A (CsA) が、PTCY 治療を受けたレシピエントの GVHD を抑制しないことを示した。これらの結果は、CsA を含まない PTCY の単剤が、HLA 一致 HCT における慢性 GVHD 予防の有望な戦略である可能性を示唆している。

論文審査結果の要旨

HLA 半合致の同種造血細胞移植 (HCT) の後にシクロホスファミドを投与することにより (PTCY)、急性及び慢性の GVHD が抑制される。また、PTCY は HLA 一致 HCT でも慢性 GVHD を抑制するが、その病態は未だよくわかっていない。本研究では、HLA 一致 HCT において PTCY によるマウス慢性 GVHD 抑制効果のメカニズムを検討した。PTCY 単独治療で慢性 GVHD は抑制されたが、シクロスポリン A (CsA) では抑制されなかった。移植後 28 日目のリンパ節 T 細胞の FACS 解析から、 $IFN\gamma^+$ 及び $IFN\gamma^+IL-17A^+CD4^+$ 細胞数の減少と GVHD 抑制効果は一致していた。さらに、PTCY 単独では $CD25^+Foxp3^+Treg$ が有意に増加する一方、CsA 単独では Treg はむしろ減少傾向にあった。PTCY により増加した Treg は、ドナー骨髄細胞由来である事も判明した。本研究は、PTCY の単剤が HLA 一致 HCT における慢性 GVHD を抑制するメカニズムの一端を示したものであり、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。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。