

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 小杉 瑞葉

審査担当者	主査	教授	橋野 聡
	副査	教授	豊嶋 崇徳
	副査	教授	有賀 正
	副査	教授	渥美 達也

学 位 論 文 題 名

Studies on inhibitory interaction between graft-derived and reconstituted T cells
involves murine chronic graft-versus-host disease

(慢性移植片対宿主病における移植片由来および再構築由来 T 細胞の相互作用に関する研究)

慢性移植片対宿主病 (cGVHD) の免疫学的病態において、移植片に含まれる成熟 T 細胞 (T_G) と、移植された造血幹細胞から胸腺で新規に再構築された T 細胞 (T_{HSC}) の動態理解が必要である。本研究では、cGVHD マウスモデルの解析から T_G および T_{HSC} の各々の役割を明らかにし、さらに選択的 T 細胞除去により T_G と T_{HSC} の相互的な病態への関与を示した。さらに、これらの補完的な相互作用より、T_G および T_{HSC} の数的維持を担う抗原刺激や生存を担う因子を供給しうる niche が形成されている可能性を示唆した。

審査にあたり、補完的の意味に homeostatic proliferation によって数的に代償された可能性や T_G により胸腺 GVHD が軽減し T_{HSC} の供給が増加した要素はないのか、T_{HSC} による制御は Treg の関連が強く示唆されるが Foxp3 陽性細胞数のみで関与を否定できるのか、T 細胞同士の制御については T_G と T_{HSC} に分離して Treg を解析する必要があるのか、さらに機能的な検討が血中 IL-10 測定で可能ではないか、この実験で判明した T_G および T_{HSC} の動態は臨床に外挿可能か、今回の実験結果は自己免疫疾患類似の病態を呈しているが自己抗体の関与はないのか、このモデルにおいて移植 T 細胞数を変えることで cGVHD の程度は変化するのか、今回用いた移植 T 細胞数は臨床におけるどの移植ソースに近いのか、免疫抑制剤による治療介入は cGVHD や T_{HSC} の再構築に影響を与えるかどうかについて質問があったが、申請者は、いずれの質問に対しても、自らの研究内容と文献的考察を交えて、適切に回答した。

この論文は、同種造血幹細胞移植後の cGVHD を再現するマウスモデルを確立し、T_G と T_{HSC} の果たす役割と相互作用を解析したもので、本研究の独創性と先端性は高く評価され、今後、cGVHD の臨床病態解明や新規治療法開発に繋がることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位等も併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。