

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 金谷穰

学位論文題名

急性移植片対宿主病における免疫活性化受容体 DNAM-1 と CD155 の相互作用に関する研究
(Studies on interaction between immune activating receptor DNAM-1 and CD155 in the development of acute graft-versus-host disease)

【背景と目的】急性移植片対宿主病 (acute graft-versus-host disease, GVHD) は同種移植における最も重要な合併症の 1 つである。急性 GVHD の病態形成において、ドナー T 細胞は重要な役割を果たすことが知られている。T 細胞の傷害活性は様々な形で調節を受けるが、その調節機構の 1 つに活性化受容体ならびに抑制性受容体のバランスによる調節が挙げられる。免疫活性化受容体の 1 つである DNAM-1 は、T 細胞や NK 細胞に恒常的に発現する分子である。近年、マウス GVHD モデルにおいて、ドナー T 細胞上の DNAM-1 が GVHD を増悪させることが明らかになった。ドナー T 細胞上の DNAM-1 はドナー T 細胞の細胞傷害活性化を増強させること、ならびに CD4 陽性 Foxp3 陽性制御性 T 細胞の免疫抑制効果を減弱させることで、GVHD を軽減している。DNAM-1 は抑制性受容体 TIGIT をペア受容体としてもち、リガンドとして CD155、CD112 を共有しているが、それらの相互作用については、未だ不明な点が多い。今回、我々は新規分子であるヒト血清中の可溶性 DNAM-1 が急性 GVHD における役割を明らかにする (第 1 章) とともに、マウス GVHD モデルにおいて、DNAM-1 リガンドであるレシピエント側の CD155 が GVHD において果たす役割を明らかにする (第 2 章) ために、研究を行った。

第 1 章

【対象と方法】健常人ならびにがん・感染症センター都立駒込病院血液内科にて施行された同種移植症例 71 例の保存血清中の可溶性 DNAM-1 を ELISA 法にて測定し、急性 GVHD との関連について後方視的に調べた。移植日を day0 とし、day-7 から day-0、day1 から day28 ならびに day-7 から day28 までの 3 期間における可溶性 DNAM-1 値を適宜測定し、急性 GVHD を含む各移植パラメーターと可溶性 DNAM-1 の値の関連を単変量ならびに多変量解析を行った。

【結果】3 つの期間全てにおいて、血清可溶性 DNAM-1 値の症例は有意に急性 GVHD、重症急性 GVHD を発症する傾向を認めた。また、多変量解析上、移植前 day-7 から day0 における可溶性 DNAM-1 値が 30 pM 以上の症例は、有意に重症急性 GVHD を発症した。

【考察】可溶性 DNAM-1 は新規の急性 GVHD バイオマーカーであることを明らかにした。本研究は単施設での検討であり、今後多施設間での前向き研究を行うことで、バイオマーカーとしての有用性について検証していく必要がある。

第 2 章

【対象と方法】致死量の放射線照射を行った野生型ならびに CD155 遺伝子欠損 CBF1 マウ

スをレシピエント、C57BL/6 マウスをドナーとした骨髄移植を施行した。急性 GVHD の誘導を目的に、脾臓由来 T 細胞を同時に輸注した。急性 GVHD は体重変化、生存率で評価した。

【結果】野生型に比べて CD155 遺伝子欠損レシピエントは、有意な体重減少ならびに生存率の低下を認めた。この生存率の低下は、ドナーの T 細胞から CD25 陽性分画（CD4 陽性 Foxp3 陽性制御性 T 細胞）を除去することで、すべてキャンセルされることがわかった。

【考察】レシピエント側の CD155 はドナー側の CD4 陽性 Foxp3 陽性制御性 T 細胞の抑制能を増強させ、GVHD 改善方向に働く。ドナー DNAM-1 の欠損は GVHD を増悪させることから、むしろ DNAM-1 とリガンドを共有するペア受容体の TIGIT と CD155 の相互作用が GVHD の改善に重要であることが示唆された。

【結論】活性化型受容体である DNAM-1 は抑制性受容体である TIGIT とペアをなす分子であり、そのリガンドである CD155、CD112 を共有するという特徴をもつ。本研究は、急性 GVHD という 1 つの免疫病態を通じて、DNAM-1 とペア受容体、リガンドこの複雑な相互作用を解き明かす一端となり、最終的に受容体による免疫制御の重要性を示すことができたと考えている。