

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 広瀬 貴行

主査 教授 清野 研一郎
審査担当者 副査 准教授 北村 秀光
副査 准教授 森松 組子
副査 教授 村上 正晃

学 位 論 文 題 名

PD-L1/PD-L2 を共発現したマウス B-1 細胞による T 細胞のアロ応答抑制に関する研究
(Studies on Inhibition of Alloreactive T Cells by PD-L1/PD-L2-expressing B-1 Cells in Mice)

申請者は、アロ応答性 T 細胞に対する抗原提示能を有し免疫寛容を誘導し得る B 細胞集団についてマウスを用いて評価した。抗原提示能と細胞死誘導分子を同時表出する PD-L1⁺PD-L2⁺CD80⁺CD86⁺MHC class II⁺ B 細胞サブクラスが腹腔内 B 細胞、中でも特に B-1a 細胞に多く存在することがわかった。アロ腹腔内 B 細胞をマウスに静注すると、T 細胞アロ応答の抑制効果を認めた。さらに、抗 PD-L1/PD-L2 抗体を添加した腹腔内 B 細胞投与するとアロ応答抑制効果の消失が確認された。腹腔内 B 細胞は同種アロ刺激に反応する T 細胞を抑制する能力を有しており、ドナーリンパ球輸注に有用で免疫学的寛容を誘導し得る可能性があることが示唆された。

審査にあたり、まず副査の北村秀光准教授から臨床への応用方法について質問があり、申請者はヒト末梢血中に存在すると言われている B-1a 細胞類似の細胞を解析することがその第一歩となるだろうと答えた。副査の森松組子准教授から腹腔内に抑制性 B 細胞が存在する意義について質問があり、申請者は外来抗原に対する過剰反応を抑えるためホメオスタシスの維持の一役を担っていることが推察されると答えた。副査の村上正晃教授からは PD-L1⁺PD-L2⁺B 細胞の分化誘導方法について質問があり、申請者は *vitro* で脾臓リンパ球から B-1a 細胞を分化誘導できるが、フェノタイプの確認が必要と答えた。主査の清野研一郎教授からは投与した B 細胞の生存期間について質問があり、申請者は B 細胞は投与後すぐに拒絶されると思われるが、B 細胞の生存期間よりも T 細胞との接触が重要なのではないかと考えられると答えた。また、B-1a 細胞は CD80/86 も発現しているが、それが出ているために抑制能がマスクされている可能性について質問され、全くその通りであるが未だ検討していないと答えた。また、PD-L1/L2 KO マウス由来の B-1a 細胞を用いた実験について質問があり、未だマウスを入手できていないがぜひ行うべき実験であるとの答えであった。

本研究は B-1 細胞によるユニークな免疫抑制の可能性を調べたものであり、そこで得られた知見は移植免疫学にとって重要な情報を提供した。

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なども併せ、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。