

氏名	池川 俊太郎
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 6130 号
学位授与の日付	令和 2 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	PTCy Ameliorates GVHD by Restoring regulatory and effector T-Cell homeostasis in recipients with PD-1 blockade (PTCy は制御性 T 細胞およびエフェクター T 細胞の恒常性を制御することにより PD-1 阻害により惹起された GVHD を改善させる)
論文審査委員	教授 鵜殿平一郎 教授 豊岡伸一 教授 大藤剛宏

学位論文内容の要旨

GVHD は同種移植後ドナー由来 T 細胞を中心とした同種免疫反応によって生じる組織障害である。PD-1 は抑制性受容体の一つであり T 細胞活性化を制御するが、PD-1 が同種移植後ドナー T 細胞再構築に与える影響については不明な点が多い。今回マウスモデルを用いてドナー T 細胞上の PD-1 が移植後免疫再構築に与える影響を解析した。同種移植後 PD-1^{-/-}CD4⁺conventional T 細胞は PD-1^{+/+}と比較して有意に増加したが、制御性 T 細胞 (Tregs) は一時的に増加したものの、アポトーシス感受性が亢進し増加を維持できず、致死性 GVHD を発症した。同種移植後 cyclophosphamide (PTCy) を投与すると、PD-1^{-/-}ドナー由来の Treg 増殖は維持され、GVHD も改善した。以上より同種移植後 PD-1 の発現が移植後環境における T 細胞回復に与える影響はそのサブセットにより異なること、更に、PTCy は PD-1^{-/-}T 細胞の恒常性を維持し GVHD 発症を抑制することが示された。

論文審査結果の要旨

ホジキンリンパ腫などの血液悪性腫瘍では、その多くは抗 PD-1 抗体に反応するものの、再発するものも少なくない。再発抑制のために同種骨髄幹細胞および T 細胞移植の併用が行われているが、GVHD の重症化が大きな問題となっている。しかし、移植後 cyclophosphamide (PTCy) の処置により GVHD は軽減する。

本研究では、ドナー T 細胞上の PD-1 分子が移植後免疫再構築に及ぼす影響を PD-1^{-/-}ドナー T 細胞と PD-1^{+/+}ドナー T 細胞とで比較することにより検討した。PD-1^{-/-}ドナー T 細胞はより激しく宿主内で増殖する一方、制御性 T 細胞 (PD-1^{-/-} Treg) は一過性に増殖するもののアポトーシスを起こしてむしろ細胞数は増加せず、その結果、GVHD は重症化した。しかし、PTCy の同時投与により Treg 増殖は維持され、GVHD も改善した。

委員からは、本動物モデルにおける結果の臨床的な意味合いの確認、PD-1^{-/-} Treg および PD-1^{+/+} Treg の宿主内挙動の違いがどこから生まれるのか etc. の質問が出たが、適切に解答する姿勢が認められた。

本研究は、抗 PD-1 抗体と同種 T 細胞移植併用時の PTCy 投与の意義の一端を明らかにしたものであり、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。