

氏名 杉浦 弘幸
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 6458 号
学位授与の日付 2021 年 9 月 24 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 Donor Treg expansion by liposomal α -galactosylceramide modulates Tfh cells and prevents sclerodermatous chronic graft-versus-host disease
(リポソーム化 α -ガラクトシルセラミドはドナー制御性 T 細胞を増加させ、濾胞ヘルパー T 細胞に作用し、強皮症型慢性移植片対宿主病の発症を予防する)

論文審査委員 教授 鶴殿平一郎 教授 豊岡伸一 教授 富樫庸介

学位論文内容の要旨

背景：慢性 GVHD は造血幹細胞移植後の重篤な合併症である。 α -ガラクトシルセラミドはインバリアント NKT(iNKT)細胞に作用し、制御性 T 細胞を増加させ、免疫抑制に働く可能性がある。

方法：私たちは強皮症型慢性 GVHD モデルを用いてリポソーム化 α -ガラクトシルセラミドが、iNKT 細胞を刺激して引き起こす免疫反応を研究した。

結果：リポソーム化 α -ガラクトシルセラミドの複数回投与はホスト・ドナー両方の iNKT 細胞に作用して、ドナー制御性 T 細胞を増加させた。また、引き続いて血漿 CXCL13 濃度を低下、リンパ節中の濾胞性ヘルパー T 細胞を減少させ、胚細胞中心の形成を抑制した結果、強皮症型慢性 GVHD の発症を抑制することを示した。

結論：私たちのデータは慢性 GVHD の発症における T 細胞と B 細胞の関連を示唆するものであり、同種造血幹細胞移植後の免疫寛容において、新たな治療戦略につながる可能性を示している。

論文審査結果の要旨

慢性 GVHD は造血幹細胞移植後の重篤な合併症である。現在、免疫制御の観点からの慢性 GVHD 抑制法が模索されている。

本研究では、強皮症型慢性 GVHD モデルにおけるインバリアント NKT(iNKT)活性化を介した免疫抑制について検討がなされた。リポソーム化 α -ガラクトシルセラミドの複数回投与により、ホスト及びドナーの両方に由来する iNKT を活性化し、制御性 T 細胞(Treg)を増加させ免疫抑制に働いた。Treg はリンパ節濾胞性ヘルパー T 細胞を減少させ、胚細胞中心を抑制することが示された。この時、血漿 CXCL13 の低下が認められた。

委員からは Treg による濾胞性ヘルパー T 細胞の抑制機構、ホスト iNKT の増殖、Treg 増殖における IL-4 の関与等につき質問がなされた。

本研究は、強皮症型慢性 GVHD 発症における T/B 細胞の連携機構があることを示すものであり、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。