

氏名	廻 勇輔
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 6743 号
学位授与の日付	2023 年 3 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	Responses of regulatory and effector T-cells to low-dose interleukin-2 differ depending on the immune environment after allogeneic stem cell transplantation (同種造血幹細胞移植後の低用量 IL-2 療法が制御性 T 細胞およびエフェクターT 細胞に与える効果はホストの免疫状態に依存する)
論文審査委員	教授 鶴殿平一郎 教授 松川昭博 教授 八木孝仁

学位論文内容の要旨

制御性 T 細胞 (Treg) は、同種造血幹細胞移植 (HSCT) 後の免疫寛容の維持において中心的な役割を果たす。Treg は高親和性 IL-2 受容体を通じて低濃度の IL-2 に迅速に応答するが、これを利用した低用量 IL-2 療法は、慢性 GVHD 患者の末梢 Treg を増加させ、GVHD の臨床症状を改善したことが報告されている。これまでの IL-2 療法の臨床研究は、急性免疫応答が落ち着いたあとの移植後慢性期の患者を主に対象としてきたが、移植後急性期における検討は十分になされていない。今回の研究では、マウスモデルで HSCT 後早期にさまざまな免疫環境を設定することにより、急性期の GVHD と GVL のバランスに影響を与える T 細胞サブセットの移植後ホメオスタシスに対する外因性 IL-2 療法の影響を検討した。移植後に軽度の炎症環境を設定した場合は、外因性 IL-2 は、活性化 T 細胞への影響が限定的である一方、Treg ホメオスタシスを効果的に調節し、効率的な GVHD 抑制をもたらした。これに対し、重度の炎症環境を設定した場合は、外因性 IL-2 は Treg ではなく活性化 T 細胞を増強し、GVHD の悪化をもたらした。興味深いことに、移植後に十分な免疫寛容状態で IL-2 療法をおこなうと、エフェクターT 細胞の活性化を通じて GVL 効果を増強する結果が見られた。これらのデータから、外因性 IL-2 に対する Treg およびエフェクターT 細胞の応答が宿主の免疫環境によって異なり、T 細胞サブセット間の IL-2 に対する応答の相互バランスが HSCT 後の GVHD および GVL を調節することが示唆された。

論文審査結果の要旨

低用量 IL-2 療法は、慢性 GVHD 患者の末梢血制御性 T 細胞 (Treg) を増やし、GVHD 症状を改善することが示唆されている。これに対し造血幹細胞移植後の急性期における IL-2 療法の検討は十分になされていない。

本研究ではマウスに致死量の放射線照射後、同種骨髄細胞と脾臓細胞を混合して移植し (H-2Kb→H-2Kb/d)、ドナー及びレシピエントの CD8T, CD4T, Treg 数、及び体重、臨床スコアをモニターした。移植後 7 日目に CD8T, CD4T 細胞は、移植細胞数及び投与 IL-2 に応じて増殖活性化するが、Treg は関係なく活性化増殖した。また、移植後 5 日目からの IL-2 投与により生存期間の延長が認められた。さらに P815 マスト腫瘍細胞の同時移植の実験系 (GVL) では IL-2 投与により腫瘍細胞の排除と生存期間延長の両方が観察された。これはある特定の試験条件において見られる現象であった。査読委員からは、GVL, GVHD をモニターできるバイオマーカー、マウスとヒトでの IL-2 感受性の違い、移植 T 細胞と骨髄細胞から胸腺を介して新しく産生された T 細胞、Treg と GVL, GVHD の経過に関する質問等がなされ、概ね適切な議論がなされた。

本研究は、造血幹細胞移植後の急性期における IL-2 療法の GVL, GVHD における検討を詳細に行ったものであり、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。