

氏名	藤永暖子
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 5012 号
学位授与の日付	平成26年 6月30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	Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Permit Regulatory T Cell Reconstitution (mTOR阻害剤は骨髄移植後の制御性T細胞の再構築を可能 とし、マウス慢性移植片対宿主病の発症を抑制する)
論文審査委員	教授 鶴殿 平一郎 教授 岩月 啓氏 教授 八木 孝仁

学位論文内容の要旨

慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) は、同種造血幹細胞移植における原疾患以外の最大の移植後死亡原因である。サイクロスポリン (CSA) 等のカルシニューリン阻害剤投与が急性 GVHD の予防として確立され汎用されているが、慢性 GVHD の予防治療は確立していない。一方、制御性 T 細胞 (Treg) は移植後の免疫寛容に重要な役割を果たす。これまで、急性 GVHD の予防に有効な CSA の投与が、慢性 GVHD の発症する移植後期に Treg の再構築にどのような影響を与えるか評価されたことはなかった。本研究では、マウスモデルを用いて移植後に機序の異なる免疫抑制剤を投与し、2つ(脾臓と骨髄)の由来の Treg の再構築への影響と慢性 GVHD の発症への関与を検討した。

移植後、移植片内の脾臓由来の Treg は一時的な増加のみで次第に減少し、最終的に骨髄由来の Treg が大多数を占めた。長期にわたる CSA 投与は、骨髄由来の Treg の再構築を阻害し慢性 GVHD の発症に関与する可能性がある。mTOR 阻害剤は骨髄由来の Treg の再構築を阻害せず、慢性 GVHD の予防に効果が期待される。

論文審査結果の要旨

本研究は慢性の移植片対宿主病 (graft-versus-host disease:GVHD) における病態に、ドナー骨髄細胞から宿主胸腺を経て分化・増殖して来た制御性 T 細胞 (Treg) の再構築がどのように関わるのかにつき、研究を行ったものである。通常骨髄移植では急性の GVHD を抑制するためにサイクロスポリン A (CSA) を用いるが、この場合は主に胸腺での Treg 分化誘導が抑制されるために結果として末梢での Treg の再構築が阻害され、皮肉にも慢性 GVHD を惹起する可能性が示された。一方で別の免疫抑制剤ラパマイシンでは Treg の再構築をほとんど抑制する事が無く、慢性 GVHD を回避できる可能性が示唆された。本研究結果は、慢性 GVHD のメカニズム解析とそれを回避するための実際的な手法について新しい知見を見いだしたものである。

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。