

氏名	藤原英晃
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 5108 号
学位授与の日付	平成 27 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	Programmed Death-1 Pathway in Host Tissues Ameliorates Th17/Th1- Mediated Experimental Chronic Graft-versus-Host Disease (宿主における Programmed Death-1 経路は Th17/Th1 細胞による 実験的慢性移植片対宿主病を改善する)
--------	---

論文審査委員	教授 松川昭博 教授 那須保友 准教授 大藤剛宏
--------	--------------------------

学位論文内容の要旨

慢性移植片対宿主病 (cGVHD) は同種造血幹細胞移植後の晩期死亡の主原因の一つである我々は cGVHD マウスモデルを用い programmed death-1 (PD-1) 経路の関与を検討した。移植後同種移植片 T 細胞上の PD-1 発現は持続的に上昇するが、リガンドである PD-L1 の発現は宿主標的組織においては移植後早期に一時的に上昇するのみであった。抗 PD-1, PD-L1 及び PD-L2 抗体を用いた同種移植実験においては PD-1 経路の遮断による cGVHD の臨床的及び病理学的増悪を確認した。宿主に PD-L1 欠損マウスを用いた実験では対照群と比較して Th17/Th1 細胞の増加を伴い GVHD の悪化を認めた。血液系細胞と組織における PD-L1 の重要性を確認するため行った PD-L1 欠損キメラマウス実験では宿主組織 PD-L1 の発現が Th17/Th1 細胞の増加及び cGVHD の増悪に関与していた。PD-1 agonist 投与実験では臨床的病理学的 cGVHD の改善を確認し、PD-1 経路が Th17/Th1 細胞による cGVHD へ寄与している可能性が示唆され、PD-1 経路が今後の治療対象となりうることを示唆した。

論文審査結果の要旨

Programmed death-1 (PD-1) は PD-L1 と PD-L2 リガンドとの結合により免疫調整に関わる。本研究では、マウスモデルを用いて慢性移植片対宿主病 (cGVHD) における PD-1 経路の関与を検討した。申請者は、移植後同種移植片 T 細胞上の PD-1 発現を確認し、抗 PD-1/PD-L1/PD-L2 抗体、PD-L1 欠損マウス、キメラマウス等を用いた詳細な解析により、PD-1 経路の遮断により Th17/Th1 の増加により cGVHD が増悪することを明らかにした。さらに、PD-1 agonist 抗体を用いた実験で、PD-1 経路の活性化により cGVHD が増悪することを示した。以上、本研究は、同種造血幹細胞移植後の晩期死亡の主原因である cGVHD の病態を解明した価値ある業績であり、PD-1 経路の活性化が cGVHD の治療戦略になることを示した点は高く評価できる。

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。