

氏名	浅野 豪
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 5588 号
学位授与の日付	平成29年9月29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	PD-1 modulates regulatory T-cell homeostasis during low-dose interleukin-2 therapy (PD-1は低用量インターロイキン2療法における制御性T細胞のホメオスターシスを制御する)
論文審査委員	教授 鶴殿平一郎 教授 大藤剛宏 准教授 吉村禎造

学位論文内容の要旨

難治性の慢性移植片対宿主病 (GVHD) に対する低用量インターロイキン 2 (IL-2) 療法は、生体内での制御性 T 細胞 (Treg) の増幅およびそれに伴う臨床症状の改善をもたらす。しかし、IL-2 療法中の Treg ホメオスターシスを制御するメカニズムは不明であった。我々は、マウスモデルおよび IL-2 療法を受けた慢性 GVHD 患者から得られた臨床検体を用いて検討を行った。マウスモデルでは低用量 IL-2 により増加した Treg は共抑制分子である Programmed death-1 (PD-1) の発現上昇を認めた。PD-1KO マウスでは、IL-2 により早期には STAT5 のリン酸化を伴う強い活性化および Treg の増幅を認めたが、その後アポトーシスが促進され、IL-2 による Treg 増幅効果は消失した。臨床検体の解析でも、増加した Treg は PD-1 を高発現しており、PD-1 発現は臨床効果との相関を認めた。本研究は PD-1 が IL-2 療法中の Treg を制御する重要な因子であることを示した。

論文審査結果の要旨

ステロイド不応性慢性 GVHD 患者における低用量 IL-2 投与は、CD4⁺Foxp3⁺制御性 T 細胞 (regulatory T cell; Treg) の特異的な増幅とともに GVHD の改善をもたらす。しかし IL-2 投与による Treg の持続的上昇のメカニズムはこれまでに不明であった。

本研究では、マウスモデルを用い低濃度 IL-2 投与による Treg 特異的増殖能の亢進の際に認められる共抑制分子 programmed cell death-1 (PD-1) の発現上昇に着目し、PD-1 欠損マウスを用いて Treg 増殖維持に同分子が必須であることを証明した。さらに臨床研究において、Treg の PD-1 発現レベルにより低用量 IL-2 療法の効果を予見・モニタリングできる可能性を示した。

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。