

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                               |     |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 博士（医学）                                                                                                                                                                                                                        | 氏 名 | 長濱 寛二 |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Differential control of alloantigen-specific regulatory T cells and effector T cells by anti-CD4 and other agents in establishing transplantation tolerance (抗 CD4 抗体やその他の移植免疫寛容導入法において、アロ抗原に対して制御性 T 細胞とエフェクターT 細胞は異なる反応を示す) |     |       |
| (論文内容の要旨)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                               |     |       |
| <p>臓器移植のモデル動物において、ドナーの血液や脾臓細胞をドナー抗原としてレシピエントに投与（DST）すると同時に、T 細胞の反応を一時的に抑制することによって、ドナーに対する特異的な移植免疫寛容をレシピエントに導入する方法がある。たとえば、DST と抗 CD4 抗体を併用する方法（DST/antiCD4）である。しかし、このような方法が、どのようなメカニズムでドナー特異的な移植片への免疫寛容を達成するかは、未だ明らかにされていない。本論文はこのメカニズムにおける制御性 T 細胞（Treg）の重要な役割を解析したものである。</p> <p>移植モデル動物として、BALB/c マウス T 細胞で再構築した BALB/c ヌードマウスをレシピエントとし、BALB/c と異系である DBA/2 マウスをドナーとして、皮膚を移植するモデルを用いた。この移植片は 1 ヶ月以内に拒絶されたが、DST/antiCD4 を行うことにより、レシピエントにドナー特異的な移植片への免疫寛容が導入できた。ドナーへの特異性は異系の B6 マウスの皮膚を拒絶することから確認できた。再構築する T 細胞には Foxp3+CD4+CD25+ Treg やエフェクター T 細胞としての Foxp3-CD4+GITRlowT 細胞がふくまれるが、再構築する T 細胞の中に Treg が存在しなければ、免疫寛容導入は不可能であった。</p> <p>BALB/c T 細胞のうち T 細胞レセプターが V<math>\alpha</math>6 の T 細胞は、DBA/2 のアロ抗原の一つの Mls-1a 抗原に反応する。これを利用して、DST/antiCD4 を施行したマウス体内で、エフェクターT 細胞と Treg それぞれにおいて、ドナーのアロ抗原に反応する V<math>\alpha</math>6 の割合がどの用に変化するかを調べた。結果、DST/antiCD4 を施行したマウス体内では、ドナーのアロ抗原に反応する T 細胞のうち、エフェクターT 細胞は抗 CD4 抗体によってその増殖が抑制され、Treg は増殖していることがわかった。実際に DST/antiCD4 で移植片が生着しているレシピエント体内でも、エフェクターT 細胞の V<math>\alpha</math>6 の割合が減少し、Treg では V<math>\alpha</math>6 の割合が増加していることがわかった。また、生着しているレシピエントから Treg を除去すると、移植皮膚片は拒絶されたことより、単にエフェクターT 細胞が減少したから生着しているのではなく、Treg が積極的にエフェクターT 細胞を制御していることがわかった。</p> <p>以上より、ドナー特異的移植免疫寛容の導入には、ドナーのアロ抗原に反応する Treg の増殖とエフェクターT 細胞の抑制が重要であり、寛容の維持にも Treg が必要であることがわかった。</p> <p>次に、このエフェクターT 細胞と Treg の反応の相違を in vitro で検証した。T 細胞は抗原提示細胞としての樹状細胞に反応して増殖する。DBA/2 の樹状細胞に対する BALB/c T 細胞の反応を観察した。抗 CD4 抗体がエフェクターT 細胞の増殖を抑制する濃度において、Treg は増殖することが可能であった。ドナー特異的移植免疫寛容を導入できる方法として、他に DST と抗 CD40L 抗体の併用や免疫抑制剤としてのラパマイシンが報告されている。これらの方法におけるエフェクタ</p> |                                                                                                                                                                                                                               |     |       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| <p>一T 細胞、Treg の反応を同様の実験系で調べると、Treg の増殖が有利になっていることがわかった。</p> <p>以上より、エフェクターT 細胞の反応を抑制する一方で、ドナーのアロ抗原に反応するレシピエントの Foxp3+CD4+CD25+Treg の増殖を有利にすることが、ドナー特異的移植免疫寛容の導入に必要であり、人の臓器移植においてもこの理論が応用できると考えられた。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>臓器移植モデル動物において、ドナーの血液や脾臓細胞をドナー抗原としてレシピエントに投与(DST)すると同時に、T細胞を抑制することによって、ドナーに対する特異的な移植免疫寛容をレシピエントに導入できることが知られている。</p> <p>本研究では、マウスモデルにおいてDSTと抗CD4抗体を併用する方法(DST/antiCD4)を用い、ドナー特異的移植免疫寛容における制御性T細胞(Treg)の役割を解析することを目的とした。DST/antiCD4を施行したマウス体内では、ドナーのアロ抗原に反応するT細胞のうち、エフェクターT細胞は抗CD4抗体によってその増殖が抑制され、Tregは増殖していることがわかった。また、生着しているレシピエントからTregを除去すると、移植皮膚片は拒絶されたことより、Tregが積極的にエフェクターT細胞を制御していることがわかった。ドナー特異的移植免疫寛容導入方法として、DSTと抗CD40L抗体の併用やラパマイシンがあるが、これらの方法においても、結果は同様であった。本研究により、ドナー特異的移植免疫寛容の導入、維持には、ドナーのアロ抗原に対応するTregの増殖が必要であることが証明された。本研究は、ドナー特異的免疫寛容導入の理論の解明に貢献し、腎移植をはじめとする臓器移植医療に寄与するところが多い。したがって本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成21年3月18日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p> |  |  |  |
| 要旨公開可能日：                      年                      月                      日 以降                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |  |