

京都大学	博士（医学）	氏 名	福永 明子
論文題目	Altered Homeostasis of CD4+ Memory T Cells in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Chronic Graft-Versus-Host Disease Enhances T Cell Differentiation and Exhausts Central Memory T Cell Pool (同種移植後の患者では CD4+メモリーT 細胞機能のホメオスターシスの変貌をきたす：慢性 GVHD の存在はセントラルメモリーT 細胞プールの枯渇をまねく)		
（論文内容の要旨） 同種造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（graft-versus-host disease, GVHD）は肺、肝臓、消化管などの臓器障害をもたらすとともに、免疫不全状態を招き日和見感染症の危険を高める。同種造血幹細胞移植患者におこる日和見感染症は非再発死亡の大きな原因となるため慢性 GVHD に伴う免疫不全状態の解消は、移植成績の向上につながるものと期待される。マウスの骨髄移植モデルにおいて、急性 GVHD は胸腺での T 細胞産生の低下を介して免疫不全状態を招くことが知られている。しかし、ヒトにおける慢性 GVHD と T 細胞新生の関連は明確でなく、慢性 GVHD に伴う免疫不全状態の成立機序は知られていない。 同種造血幹細胞移植を受け、1 年以上経過した患者においては、末梢血の CCR7+CD45RA+のナイーブ CD4+T 細胞比率が健常人に比べ低く、分化の進んだメモリー細胞とされる CD27-CD4+T 細胞比率の上昇を認めた。CD27-細胞比率は慢性 GVHD を呈する患者ならびに繰り返す感染症を起こす患者において有意に高値を示した。このことから、慢性 GVHD と CD27-CD4+T 細胞比率の増加ならびに免疫不全状態の関連が示唆された。 Flow-FISH 法を用いた検討で、移植後患者の CD27-CD4+ T 細胞は健常人に比べ明らかにテロメア長が短縮しており、抗 CD3 抗体刺激後に activation induced cell death (AICD)に陥る細胞比率も有意に高かった。しかし、慢性 GVHD の有無は AICD 比率に影響を与えなかった。次いで CD4+T 細胞における T 細胞受容体遺伝子のレパトア解析と CDR3 領域のスペクトラタイピングを行った。ナイーブ細胞ならびに CD27+のメモリー細胞において、T 細胞受容体のスペクトラタイプは健常人、同種造血幹細胞移植後患者の双方で高度の多様性を示した。一方、CD27-細胞のスペクトラタイプは微小 T 細胞クローンの集合体であり、特に移植後患者で T 細胞クローンの減少が見られた。すなわち、移植後患者に増加する CD27-CD4+T 細胞は、抗原刺激後においても増殖能力が低下しているのみならず、T 細胞受容体の多様性を欠く細胞群であり、このような細胞比率の増加は病原体に対する有効な免疫応答成立の妨げになることが示唆された。 慢性 GVHD 患者において CD27-細胞比率の増加する機序を検討するため、末梢血より CD27+のメモリーCD4+T 細胞を分離し、抗 CD3 抗体刺激を加えた後の CD27 発現を経時的に検討した。健常人の CD27 発現低下には高濃度の抗 CD3 抗体刺激を必要としたが、移植後患者では低濃度の抗 CD3 抗体刺激で容易に CD27 発現が低下した。また、移植後患者における CD27 発現低下率は慢性 GVHD の存在とは関連しなかった。 同種移植後患者の CD27+メモリーCD4+ T 細胞は容易にエフェクターCD4+ T 細胞へと分化する性質を有しており、慢性 GVHD や感染症に伴う免疫応答はこの分化を促進させる可能性がある。ナイーブ細胞の供給減少が見られる同種移植後患者において、メモリー細胞の分化の促進は有効な免疫応答の主体となる CD27+メモリー細胞の枯渇を招き、その結果慢性 GVHD 患者や感染症を繰り返す患者における免疫不全状態を招来する可能性が考えられた。			

（論文審査の結果の要旨） 同種造血幹細胞移植後の慢性GVHD発症者は、CD4 T細胞機能が低下し日和見感染症の危険が高い。本研究は、移植後患者においてCD4 T細胞上のCD27抗原発現が低下していることに着目し、慢性GVHDによってもたらされるCD4 T細胞機能不全の機序を検討したものである。 移植後患者の末梢血CD4 T細胞におけるCD27一細胞比率は、慢性GVHDを併発するか、感染症を繰り返す患者において特に上昇している。移植後患者、健常人の双方でCD27一細胞は分化の進んだT細胞の性格を有していたが、移植後患者においてはより高度のテロメア長の短縮と抗原刺激後のアポトーシス充進を認めた。また、移植後患者のCD27一細胞のT細胞レパトアの多様性は著しく低下していた。従って、CD27一細胞比率の増加した慢性GVHD発症者の末梢血CD4T細胞は、寿命の短縮した抗原多様性に欠く細胞集団が多くを占めていることとなる。一方、移植後患者のCD27+CD4 T細胞は弱い抗原刺激で容易にCD27一細胞へと分化した。これらの事実より、移植後患者ではCD4 T細胞のホメオスタシスに変化が生じており、慢性GVHDはT細胞の分化過程を加速することで抗原多様性を失わせ、その結果免疫不全に至ると考えられた。 本研究は、慢性GVHDに付随する免疫不全の病態究明に寄与するところが大い。 従って本論文は、博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位申請者は平成20年3月24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。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			