

京都大学	博士（医学）	氏 名	Hanaa Abdel Hakeem Nafady-Hego
論文題目	The generation of donor-specific CD4+CD25++CD45RA+ naive regulatory T cells in operationally tolerant patients after pediatric living-donor liver transplantation (小児生体肝移植後の免疫寛容におけるナイーブ表現系を有する制御性 T 細胞の役割)		
(論文内容の要旨)			
マウスのCD4+CD25^{high}+制御性T細胞 (Tregs) は、メモリー表現系を示すので、ヒトのTregs はCD4+CD25^{high}+CD45RA⁻細胞であるとされてきた(従来型Tregs)。しかし、CD4+CD25^{high}+細胞のなかにナイーブ表現系(CD45RA⁺)を有する細胞が別にあり、坂口らの検討の結果、ヒトに特有のTregs (ナイーブTregs) で、機能的には未熟で、抗原への暴露により従来型Tregsに変わることが分かった。両者の大きな違いは、従来型Tregsはアナジーであるが、ナイーブTregsは、増殖することができる。最近、自己免疫疾患でナイーブTregsの機能的量的欠損があることがわかった。しかし、移植後免疫寛容におけるナイーブTregsの役割は不明である。申請者らは、小児生体肝移植後に免疫寛容となった患者(Group-tolerance)の血液を利用して、従来型Tregs、ナイーブTregsの解析を行った。比較群として、免疫抑制剤(IS)を中止できなかった患者(Group-intolerance)、ISを減量中の患者(Group-weaning)、同年齢の健常人(Group-healthy volunteers)を用いた。その結果、従来型Tregsは他群に比べ、Group-toleranceで増加しており、ナイーブTregsは他群に比べ、Group-intoleranceで減少していた。リンパ球混合試験で、Group-tolerance はドナー特異的低反応性を示した。従来型Tregsは、Group-toleranceにおいてのみ、ドナー特異的免疫制御能を示した。注目すべきことは、ナイーブTregsは機能的には未熟であるとされていたにも関わらず、Group-toleranceにおいて、強いドナー特異的免疫制御能を示した。すなわち、移植後の免疫寛容に、従来型Tregs、ナイーブTregsの両者が重要な役割を果たしていた。更に、Group-tolerance では、ISの中止後、従来型Tregsの数に変化がなかったのに対して、ナイーブTregsは時間とともに増加していた。よって、本研究が、アナジーな従来型Tregsをターゲットにするよりは、むしろ、ナイーブTregsを増殖させる事に着目した免疫寛容誘導薬の開発という新しい方向性を開くものとする。			

（論文審査の結果の要旨）

免疫寛容に不可欠なマウスCD4+CD25^{high}+制御性T細胞（Tregs）は、メモリータイプでアナジーである。ヒトでは、マウスTregsのカウンターであるメモリータイプ従来型Tregsとは別に、CD4+CD25^{high}+細胞でナイーブタイプのナイーブTregsがある。ナイーブTregsは機能的に未熟で、抗原への暴露により増殖し従来型Tregsになるとされるが、移植の免疫寛容におけるナイーブTregsの役割は不明である。申請者は、小児生体肝移植後に免疫寛容となった患者の血液中にある両方のTregsの解析を行った。従来型Tregsは免疫寛容失敗患者、免疫抑制剤(IS)を減量中の患者、健常人に比べ免疫寛容群で増加しており、ナイーブTregsは他群に比べ、免疫寛容失敗群で減少していた。MLRで、免疫寛容群はドナー特異的低応答を示し、免疫寛容群でだけ、ドナー特異的従来型Tregsが存在した。さらに、ナイーブTregsはその機能的未熟性が指摘されてきたが、免疫寛容群においてのみ強いドナー特異的免疫制御能を示した。すなわち、免疫寛容においては両方のTregsが重要な役割を果たしていた。

以上の研究は、免疫寛容メカニズムの解明およびナイーブ Tregs に着目した免疫寛容誘導の治療開発に寄与するところが多い。

したがって、本論分は博士（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22年9月27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。