

## CD80/CD86-CD28共刺激遮断下にアロ抗原との共培養 で作製された制御性T細胞はアロ臍島移植片の長期生 着を誘導する

原田, 昌樹

<https://hdl.handle.net/2324/7430212>

---

出版情報 : Kyushu University, 2025, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (4)



氏名： 原田 昌樹

論文名： CD80/CD86共刺激遮断下にアロ抗原で感作された制御性T細胞はアロ膵島移植片の生着期間を延長させた

区分： 甲

## 論文内容の要旨

本研究は、前処置や免疫抑制剤を併用せず移植片の長期生着を誘導するために、制御性T細胞 (regulatory T cells : Tregs) が特定のケモカイン受容体を介して移植部位へ遊走し、集積することが重要であることを示した、初めての報告である。

CD80/CD86-CD28共刺激の遮断は、Tregsのアロ抗原に対する抑制機能を特異的に増強することが知られている。この知見に基づき、抗CD80/CD86抗体存在下にレシピエントとドナーのリンパ球を共培養することで誘導された抑制機能をもつ誘導型抑制性T細胞(inducible T cells with suppressing functions : iTS)は、生体肝移植を受けた10人のうち7人の患者に対して、免疫抑制剤から離脱する移植免疫寛容を誘導した。このiTSに含まれるTregs (iTTS-Tregs) は特異性を獲得し、抑制機能が増強されると考えられているが、移植片の長期生着を誘導する生体内でのメカニズムにおけるiTTS-Tregsの役割は完全には分かっていない。

本研究では、実験マウスモデルにおいて、 $1 \times 10^6$  cellsのiTTS-Tregsの静脈内投与が膵島移植片の生着を有意に延長することを示した。さらに、腎被膜下に膵島と共に $1 \times 10^6$  cellsのiTTS-Tregsを局所投与することで膵島移植片の長期生着(移植後100日以上)を誘導できることが明らかとなった。一方で、膵島移植片の長期生着マウスはドナー抗原に対する全身性の低免疫応答を示さなかった。また、抗CD80/CD86抗体存在下のMLRによる誘導でiTTS-TregsにおいてCXCR4を発現する細胞集団が有意に増加し、CXCR4のリガンドであるCXCL12を強発現する膵島移植片に選択的に集積していた。興味深いことに、CXCR4発現細胞を除去したiTTS-Tregsでは移植片の長期生着は誘導されないものの、移植後150日目にはCXCR4<sup>+</sup>iTTS-Tregsの顕著な減少がみられた。加えて、レシピエント由来のTregsは移植後150日目においても比較的多く残存し、移植片の長期生着が維持される過程でCD8:Treg比は低く保たれていた。これらの結果から、iTTS-Tregsの局所投与は、移植片に集積するCXCR4<sup>+</sup>iTTS-Tregsおよびレシピエント由来のTregsによる局所の免疫抑制を介して、膵島移植片の長期生着を促進する可能性が示唆された。