

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)



(別紙様式2)

氏名	原田 昌樹
論文名	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細胞はアロ膵島移植片の長期生着を誘導する
論文調査委員	主査 九州大学 教授 江藤 正俊 副査 九州大学 教授 田尻 達郎 副査 九州大学 教授 久場 敬司

論文審査の結果の要旨

CD80/86-CD28共刺激の阻害は、制御性T細胞(Tregs; regulatory T cells)のアロ抗原に対する抑制機能を特異的に強化することが知られている。この知見に基づき、申請者らは抗CD80/86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型抑制性T細胞(iTS; inducible T cells with suppressing functions)を作製し、生体肝移植の臨床試験において10人中7人の患者に免疫抑制剤が不要となる移植免疫寛容を誘導した。しかし、iTSの拒絶反応を抑えるメカニズムやそこに含まれるTregsの役割は十分に解明されていない。

研究方法だが、iTS-Tregsは、レシピエント(Foxp3-ires-hCD2-CD52マウス)脾細胞と抗CD80/86抗体存在下に放射線照射済ドナー脾細胞による抗原刺激で6日間培養し、誘導した細胞からマイクロビーズでhCD2陽性細胞を分離することで作製した。同系Tregsとドナー膵島を腎被膜下に共移植し、移植片生着期間及びTregsの体内分布とケモカインレセプターの発現を解析した。

その結果、iTS-Tregsは、natural Tregsと比較して有意に移植片の生着期間を延長し、特に移植部位への投与により、100日以上長期生着を可能にした。抗CD80/CD86抗体を用いたiTSの誘導でCXCR4を発現するTregsの割合が増加し、CXCL12を発現する膵島移植片に選択的に遊走し、集積した。CXCR4+iTS-Tregsを除去すると、移植片の長期生着効果は消失した。CXCR4+iTS-Tregsは移植後14日で急激に減少したものの、レシピエント由来のTregsは長期間にわたり維持され、これにより移植後150日経過しても移植片内のCD8/Treg比が低い状態が保持された。

結論として、CXCR4+iTS-Tregsは移植片へ遊走し、集積することで局所的な免疫抑制環境を形成し、移植片の長期生着を誘導することが示唆された。さらに、CXCR4+iTS-Tregsが一時的に移植片へ集積した後、レシピエント由来のTregsが移植片の生着を維持する可能性が示された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。