

氏名	松岡賢市
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3096 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Fetal Tolerance to Maternal Antigens Improves the Outcome of Allogeneic Bone Marrow Transplantation by a CD4 ⁺ CD25 ⁺ T cell-Dependent Mechanism (母子免疫寛容は制御性T細胞を介して子母間骨髄移植の成績を改善する)
論文審査委員	教授 中山 睿一 教授 平松 祐司 助教授 猶本良夫

学位論文内容の要旨

【背景と目的】少子化が進む昨今、移植を必要としながら HLA 適合ドナーが見つからない患者に対して、HLA 不適合血縁者からの移植を実施する機会が増加している。これまで臨床移植の後方視的解析から、非遺伝母由来抗原 (NIMA)、および遺伝父由来抗原 (IPA) は、GvHD や拒絶のターゲットになりにくい非自己 HLA であることが示されてきた。しかしながら、その細胞免疫学的機序は、明確にされていない。われわれはマウス BMT モデルを用いて、NIMA および IPA 免疫寛容が同種骨髄移植もたらす効果、およびその機序について、検討した。

【方法】経胎盤的に母由来抗原に曝露された子 (NIMA) モデルと、子抗原に曝露された母 (IPA) モデルのマウスを作成し、子→母、母→子の骨髄移植を施行した。【結果】経胎盤的に母由来抗原に曝露させた子マウスは、母抗原に対する寛容が導入され、“子→母”移植の生存期間を有意に延長した。GVHD の軽減を反映し、移植後の免疫学的回復も速やかであった。また担癌モデルを用いた実験では、GVL 効果が保持されていることも確認された。この効果は抗原特異的で、経胎盤的抗原曝露と母乳による抗原曝露によりもたらされた。一方、“母→子”移植では、有意な差は認められなかった。このような“NIMA 効果”は移植片を CD4⁺T 細胞に限定しても同様に確認されたが、この移植片から CD4⁺CD25⁺T 細胞を除去して移植すると“NIMA 効果”は消失した。【考察】子母間免疫寛容は、CD4⁺CD25⁺制御性 T 細胞を介して移植成績を改善しうることが示された。

論文審査結果の要旨

本研究は、経胎盤的に母由来抗原に曝露された子マウスには、母抗原に対する寛容が導入されていることを明らかにし、この結果、「子→母」骨髄移植では、移植片対宿主病が軽快し、生存期間が延長することを明らかにした。さらに、この現象は、CD4⁺CD25⁺制御性 T 細胞を介していることを示した。これは、同種骨髄移植について、新しいメカニズムを明らかにする重要な知見であり、価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。