

氏 名 住居 優一  
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 6879 号  
学位授与の日付 2023 年 9 月 25 日  
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻  
(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 Hematopoietic stem cell-derived Tregs are essential for maintaining favorable B cell lymphopoiesis following posttransplant cyclophosphamide  
(造血幹細胞由来制御性 T 細胞は移植後シクロホスファミドによる良好な B リンパ球新生の長期維持に重要である)

論文審査委員 教授 鵜殿平一郎 教授 山元英崇 准教授 團迫浩方

#### 学位論文内容の要旨

同種造血幹細胞移植後に慢性移植片対宿主病 (chronic graft-versus-host disease, cGVHD) を発症する患者では、B 細胞回復不全が見られることが知られている。我々は臨床検体解析から移植後シクロホスファミド投与 (posttransplant cyclophosphamide, PTCy) が移植後の B 細胞回復を促進することが報告したが、この機序は明らかではない。本研究ではマウスモデルを用いて PTCy が移植後の B 細胞再構築および慢性 GVHD 発症に与える影響を検証した。PTCy 投与をしない通常の移植群では、移植片から移入したドナー成熟 T 細胞が骨髄内で急激に増加し、その後のドナー造血幹細胞由来の制御性 T 細胞 (Treg) ならびに B 細胞の産生が障害され、慢性 GVHD の発症を認めた。これに対し、PTCy 投与群では、移植直後の骨髄内 T 細胞増加が抑制され、Treg と B 細胞の回復が促進され、慢性 GVHD が有意に改善した。興味深いことに PTCy 群においても、造血幹細胞由来の Treg を除去すると骨髄内 B 細胞分化が停止した。これらの結果から、PTCy による骨髄内 T 細胞増加の抑制と造血幹細胞由来 Treg の維持が長期的な B 細胞再構築に重要であり、慢性 GVHD の発症抑制に寄与することが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

同種造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病 (cGVHD) の発症と B 細胞の回復不全は正の相関があると言われている。本研究チームは移植後 3 日目のシクロホスファミド投与 (PTCy) が B 細胞回復を改善することをこれまでに見出している。

本研究では、PTCy と cGVHD 発症との関係性を突き止め、その細胞機構につき骨髄中 (又は脾臓中) の common lymphoid progenitor cell(CPL)、制御性 T 細胞(Treg)、B 細胞及びその分化途中細胞、Germinal center B cells、IL-10-producing Bregs、さらに胸腺細胞、CD4T 細胞、CD8T 細胞等を同種造血幹細胞移植後に PTCy 投与、非投与群とを比較する形で、経時的なフローサイトメトリー法による解析を行なった。また、ジフテリア毒素 (DT) 投与による生体内 Treg 除去マウスを用いてさらに詳細を検討した。その結果、PTCy 投与によりドナー由来成熟 T 細胞の減少、造血幹細胞由来の Treg 及び B 細胞の回復促進、とりわけ Bregs の増加と Germinal center B cells の減少が観察され、かつ、cGVHD の発症は抑制された。また、CPL の増加と胸腺ダブルポジティブ細胞の増加をみた。造血幹細胞由来の Treg を DT 投与にて除去すると B 細胞の分化増殖は停止した。

委員からは BAFF と Bregs の関係、GVHD と自己抗体との関係、PTCy による造血促進と胸腺内 T 細胞分化、造血幹細胞由来の Treg と脾臓由来の Treg の質的差異等につき質問がなされ、的確な解答及び議論がなされた。

本研究は、PTCy により cGVHD 発症を抑制できること、及びその細胞機構の一端を明らかにしたものであり、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。