

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第	471号	学位申請者	富田 祐介
審査委員	主査	堀内 正久	学位	博士 (医学)
	副査	宮田 篤郎	副査	田川 義晃
	副査	中川 昌之	副査	井本 浩

**Transplantation Tolerance: Allo-recognition and Regulatory T Cells****(移植と免疫寛容：抗原特異的識別と制御性 T 細胞の関係性)**

移植医療は末期臓器不全を根治するための唯一の治療法である。一方で、免疫抑制剤の永続的な使用は、拒絶反応を予防するためには必須であるものの、副作用である重症感染症の発症や、移植臓器への毒性が問題となり、長期生着率は改善していないのが現状である。これを回避する手段として、ドナー特異的な免疫寛容の導入が考えられている。免疫寛容の導入・維持のためには Foxp3 陽性である制御性 T 細胞 (regulatory T cells: Tregs) が関与することが報告されてきた。また、TGFβ や IL35 に代表される制御性サイトカインは、免疫応答を抑制する因子として研究されており、臓器移植においてドナー・レシピエント間の免疫反応を制御し、移植臓器の長期生着に貢献する因子になり得る可能性がある。学位申請者は、ドナー特異的な免疫寛容導入のための新しいプロトコルを提案することおよび免疫寛容導入・維持のための Biomarker を確立することが移植後長期成績を改善するという点で重要な対策課題であると考えた。

そこで、マウスの抗原特異的な免疫寛容モデルを作成し、二次リンパ組織と肝臓における Tregs, TGFβ および IL35 の発現頻度の違いについてフローサイトメトリーを用いて経時的に比較・検討することにより、これら制御性因子の発現が移植臓器の長期生着に貢献し得るのかについて評価した。

その結果、本研究で以下の知見が得られた。

1. ドナーリンパ球輸注 (DST) と抗 CD154/CD40L 阻害薬の投与は、ドナー抗原に対しては免疫寛容を誘導した。
2. TGFβ, IL35, IL10 は DST と抗 CD154/CD40L 阻害薬により導入されたドナー抗原に特異的な免疫寛容に関与していた。
3. TGFβ の約 50% は non-Tregs から産生される一方、IL35 の約 70% は Tregs から産生され、両者で異なる特性を示しており、かつ IL35 の産生は Tregs の発現増加と相関していた。
4. 肝臓における TGFβ の発現は、二次リンパ組織と比較して速やかであった。
5. 治療 35 日後にドナー特異的な免疫寛容が顕著になった。

本研究の結果により、1) 免疫寛容誘導には Tregs, TGFβ, IL35 が重要であること、2) IL35 産生は Tregs の増加と相関しており、免疫寛容導入、維持の Biomarker となり得ること、3) 少なくとも移植 1ヶ月前から治療を開始することでドナー特異的な Tregs を誘導し、ドナー抗原に対する免疫反応を抑制できる可能性が示唆された。IL35 は自己免疫疾患や悪性腫瘍、動脈硬化症を制御することが報告されているが、臓器移植との関連性は不明であった。本研究は、移植免疫寛容誘導メカニズムにおける Tregs、制御性サイトカインの局在および特性を理解し、免疫寛容誘導の臨床応用で重要な指標となる Biomarker を確立する重要な基礎研究であり非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。