

## 審査の結果の要旨

氏名 上羽 悟史

本研究は同種造血幹細胞移植における抗腫瘍効果 (GVT 効果) と致命的併発疾患である GVHD を差別化するため, GVT 効果および GVHD 双方に重要な役割を果たすドナーCD8 T 細胞の生体内動態を解析し, ドナーCD8 T 細胞の腸管浸潤を阻害することにより腸管 GVHD を選択的に抑制する予防, 治療法の開発を試みたものであり, 下記の結果を得ている.

1. C57BL/6 マウスの脾細胞を BDF1 マウスに移入する急性 GVHD モデルにおいて, ドナーCD8 T 細胞は GVHD 早期に 2 次リンパ組織で増殖, エフェクター細胞へと分化し, GVHD 後期に 2 次リンパ組織から腸管等の末梢組織へ再分布するという, きわめてダイナミックな動態を示した. またエフェクタードナーCD8 T 細胞の腸管浸潤に伴い, 腸管 GVHD に特徴的な病変である腸管陰窩部上皮のアポトーシスが誘導されたことから, エフェクタードナーCD8 T 細胞の腸管浸潤が腸管 GVHD の発症に深く関与していることが示唆された.
2. GVHD 後期に腸管へ浸潤したエフェクタードナーCD8 T 細胞では細胞接着因子  $\alpha 4\beta 7$  およびケモカインレセプターCXCR6, CX<sub>3</sub>CR1 の発現が上昇しており, またこれらのリガンドである MAdCAM-1, CXCL16 および fractalkine は腸管組織において恒常的に発現していた. MAdCAM-1 または fractalkine に対する中和抗体を GVHD 後期に投与する事により, ドナーCD8 T 細胞の腸管浸潤および腸管陰窩部上皮のアポトーシスが有意に抑制され, 一方で脾臓, リンパ節, 肝臓におけるドナーCD8 T 細胞数, および肝傷害の指標とした血清 ALT レベルに有意な差を認めなかった事から,  $\alpha 4\beta 7$ -MAdCAM-1 および CX<sub>3</sub>CR1-fractalkine の相互作用を阻害することにより腸管 GVHD が選択的に軽減される事が明らかとなった.
3. 肝臓に腫瘍を形成する腫瘍細胞 P815 を GVHD 誘導 2 日前に投与する GVT モデルを用いて, 抗 MAdCAM-1 抗体および抗 fractalkine 抗体投与が GVT 効果に与える影響を検討した. 抗 MAdCAM-1 抗体および抗 fractalkine 抗体投与は

anti-tumor エフェクタードナーCD8 T 細胞の誘導, エフェクタードナーCD8 T 細胞の肝臓腫瘍局所への浸潤, および GVT 効果による生存延長を阻害しなかったことから, 抗 MAdCAM-1 抗体および抗 fractalkine 抗体投与は GVT 効果に影響を与えないことが明らかとなった.

以上, 本論文は GVHD におけるドナーCD8 T 細胞の生体内動態を解析し,  $\alpha 4\beta 7$ -MAdCAM-1 および CX<sub>3</sub>CR1-fractalkine の相互作用がエフェクタードナーCD8 T 細胞の腸管浸潤に重要な役割を果たすこと, またこれらの相互作用を阻害することにより GVT 効果を損なうことなく選択的に腸管 GVHD を軽減できることを明らかにした. 本研究により得られた結果は, 同種造血幹細胞移植がより安全且つ効果的な癌免疫療法として発展するうえで重要な貢献をなすと考えられ, 学位の授与に値するものと考えられる.