

審査の結果の要旨

氏名 藤崎 譲士

本研究は、仮説「精巣や卵巣など未分化細胞を貯蔵する組織において、幹細胞を病的免疫反応から保護する為に存在する局所的免疫抑制機構（免疫特権）が、全ての体性幹細胞微小環境にも存在する」を検証する為に、骨髄中骨内膜下の骨芽細胞上に存在する造血幹細胞微小環境が免疫特権を持つか検証したものであり、以下の結果を得ている。

1 in vivo共焦点顕微鏡による観察により、アロの移植マウス造血幹細胞が、免疫抑制なしに骨髄中骨内膜上にて30日間、同系造血幹細胞と同率に長期生存することが判明した。

2フローサイトメトリーによる解析により、マウスの骨髄中の全CD4T細胞中の制御性T細胞の割合が、その他の第2次リンパ節臓器である脾臓やリンパ節よりも、約2倍高率であることが判明した。

3 in vivo共焦点顕微鏡による観察により、マウス頭蓋骨中のFoxP3陽性制御性T細胞は骨内膜下の骨芽細胞上に集積し、移入したアロ/同系造血幹細胞とクラスターをつくることが判明した。更に、制御性T細胞は造血幹細胞の周囲を活発に動き回っており、これは、制御性T細胞の免疫監視的役割を示唆する。

4抗CD25抗体投与による制御性T細胞除去を行うと、移植したアロのマウス造血幹細胞は免疫抑制なしでは免疫拒絶されることが、in vivo共焦点顕微鏡による観察により判明した。これらの事実により、マウス造血幹細胞微小環境に制御性T細胞の集積による免疫特権機構が存在し、それによりアロの移植造血幹細胞が免疫抑制無しに長期生存が可能になっていたことが示唆される。

5骨芽細胞のParathyroid hormone/Parathyroid hormone-related peptide (PTH/PTHrP) レセプターが恒常的に活性化しているマウス中では、骨髄中全CD4T細胞中の制御性T細胞の割合がコントロールマウス中のそれより約4分の1以下に減少していることが、フローサイトメトリーによる解析により判明した。その他の第2次リンパ節臓器である脾臓やリンパ節中では、全CD4T細胞中の制御性T細胞の割合は両マウス群で同率であった。以上の事実は、骨

芽細胞のPTH刺激が骨髄中の制御性T細胞の割合をコントロールしていることを示し、これは造血幹細胞微小環境の免疫特権機構の調節機構である可能性が示唆される。

以上、本論文は、マウス造血幹細胞微小環境に制御性T細胞の集積による免疫特権機構が存在する可能性と、この免疫特権機構が骨芽細胞のPTH刺激によって調節されている可能性を示した。この事実は、全ての体性幹細胞微小環境にも幹細胞を病的免疫反応から保護する免疫特権機構が存在する可能性を示唆する。体性幹細胞微小環境の免疫特権機構の解明は、腫瘍免疫、移植の拒絶免疫及び幹細胞に対する自己免疫疾患といった臨床的病態の根本的解明につながると考えられ、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。