

## 論文審査の結果の要旨

氏名：下 澤 克 宜

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ヒト胎児付属物由来幹細胞の免疫制御能の差異とそのメカニズムに関する検討

審査委員：（主査） 教授 早 川 智

（副査） 教授 増 田 英 樹 教授 山 本 樹 生

教授 武 井 正 美

白血病などの造血器悪性腫瘍はかつては予後不良の疾患であったが、20世紀後半以降、幹細胞移植を併用した化学療法により劇的に生命予後が改善した。その一方、特に先進国では少子化により HLA の一致率の高い同胞間の造血幹細胞ドナーが得難く、非血縁者間における骨髄や臍帯血幹細胞を用いた移植が一般化している。造血幹細胞移植の致命的な合併症の一つとして、移入された造血幹細胞から分化した細胞傷害性 T 細胞が、レシピエントの全身諸臓器を傷害する移植片対宿主病（GVHD）がある。特にステロイド抵抗性の急性 GVHD に対しては有効な治療法は確立していない。本研究では、間葉系幹細胞による免疫抑制に注目し、分娩時廃棄物である胎盤、卵膜、臍帯などの胎児付属物を用いた検討を行った。その結果、臍帯間質細胞と羊膜上皮由来幹細胞に強いリンパ球増殖抑制作用が観察された。さらにその機序として、細胞間の直接接触による抑制と、TGF- $\beta$  や TRAIL などの液性因子を介した抑制など複数のメカニズムを介した反応を示唆する知見が得られた。現在、GVHD のコントロールのため、ステロイドや免疫抑制剤、分子標的薬による治療が試みられているが、結核やウイルスなどに対する感染脆弱性や、制御性 T 細胞破壊による GVHD の増悪といったリスクを伴う。その意味で永続的な免疫寛容を得る可能性のある治療法として間葉系幹細胞移植は期待されるが、十分な間葉系幹細胞を得るにはドナーの獲得という臨床的/社会的問題がある。さらに、非血縁者間でも、拒絶反応を来し難い胎児付属物を用いた本研究の意義は大きい。

しかし、ドナーによる免疫調節活性の差異や臨床応用における至適量と投与スケジュールの決定等、今後の課題も残されている。本研究でもっとも強い免疫調節活性の見られた臍帯は皮下移植による自己免疫疾患やアレルギーに対する経験的な治療効果の報告が散見されるが、その機序を検討した研究は皆無である。さらに、胎児由来幹細胞が妊娠中に microchimerism を起こすことで母体の免疫機能を調節する現象も知られているが詳細は明らかになっていない。その意味で、本研究は臨床血液学的価値のみならず、生殖免疫学的な価値も高い。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成27年2月18日