

論文審査の結果の要旨

氏名： 都 築 広

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：免疫系ヒト化 IE-HLA-DRA*0101/HLA-DRB1*0405 transgenic NOD/Shi-scid,IL-2R γ KO マウスを利用した新たな慢性 graft versus host disease モデルの検討

審査委員：(主 査) 教授 相 澤 信

(副 査) 教授 山 上 聡 教授 羽 尾 裕 之

教授 石 井 敬 基

移植片対宿主病(graft versus host disease; GVHD)は同種造血幹細胞移植に特有な合併症であるが、特に移植後半年位してから症状の出現する慢性 GVHD の病態に関しては不明の点が多い。本論文は免疫系ヒト化マウスを用いて慢性 GVHD マウスモデルの作製および応用の可能性について、特に GVHD 発症における液性免疫系の関与機序の解明モデルの開発に焦点をあてて検討した研究である。液性免疫系の再構築が良好とされる IE-HLA-DRA/DRB1 transgenic NOD/Shi-scid IL-2R γ KO(以下 HLA-DR4 Tg NOG)マウス 13 頭に、HLA-DRB10405 陽性臍帯血から分離した CD34 陽性造血幹細胞を尾静脈より移植した。(日本大学医学部倫理委員会の臍帯血使用に関する承認：承認番号 211-3、遺伝子組み換え実験に関する日本大学学長承認：承認番号 2016 医 1-2、日本大学動物実験委員会の動物実験に関する承認：承認番号 AP18MED009-5 および 010-3) 移植後 26 週まで GVHD 徴候の出現有無について観察すると共に、第 26 週に末梢血、造血組織である脾や骨髄、さらに肝、肺、消化管、皮膚組織について、移植したヒト造血幹細胞由来のリンパ球およびマクロファージなど血球系細胞の増殖、分化、定着状態について、免疫組織学的あるいはフローサイトメトリーを用いてのサブセット解析を行い、また血清中のヒト IgG および IgM 濃度を測定し、液性免疫の再構築状況についても検討を行った。26 週の観察期間では移植マウスに GVHD 徴候は認めなかったが、末梢血、脾臓の解析で CD34 陽性造血幹細胞が T、B リンパ球に分化し、免疫系ヒト化マウスが確立できていることが確認された。末梢血でヒト T 細胞集団が確認されたマウス 9 頭(T 細胞分化良好マウス)のうち 6 頭で皮膚、肝、肺に CD4 優位の T 細胞浸潤を認め、そのうち 3 頭では脾臓に B 細胞クラスターと胚中心の形成が確認された。また T 細胞分化良好マウスのうち T 細胞浸潤を認めた 6 頭では、浸潤を認めない 3 頭に比較して血清 IgM 濃度が有意に高いことが明らかとなった。興味深いことに T 細胞分化良好マウスのうち 6 頭で血清中に辺縁型あるいは均質型の染色パターンを有する抗核抗体が検出された。本研究により開発した免疫系ヒト化 HLA-DR4 Tg NOG マウスでは、皮膚、肝などの組織における CD4 優位の T 細胞浸潤や、脾臓における B 細胞活性化など液性免疫系の再構築が確認され、さらに血清中の自己抗体が検出されるなど慢性 GVHD の病態解明に繋がる、液性免疫系の関与の検討が可能な新規モデルとして応用可能であることが実証された優れた研究であると評価される。

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

令和 3 年 2 月 17 日