

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	山田洋平
論文審査担当者	主査	外科学	黒田達夫	
	泌尿器科学	大家基嗣	小児科学	高橋孝雄
	微生物学・免疫学	吉村昭彦		
学力確認担当者	河上裕		審査委員長	大家基嗣
			試問日	平成27年10月20日
(論文審査の要旨)				
論文題名：Repeated Injections of IL-2 Break Renal Allograft Tolerance Induced Via Mixed Hematopoietic Chimerism in Monkeys (血液幹細胞のmixed chimeraを用いて誘導されたカニクイザル腎移植免疫寛容のIL-2による破綻のメカニズム)				
<p>本研究は、ヒトと類似した免疫システムを持つカニクイザルを用いて、血液幹細胞のmixed chimeraによって誘導した腎臓移植の免疫寛容がIL-2の持続投与によって破綻することを証明し、IL-2とドナー反応性CD8⁺メモリーT細胞の調節機構が免疫寛容維持に寄与する重要な因子であることを明らかにしたものである。</p> <p>審査では、ヒトで応用されている免疫寛容を誘導する臨床試験の実状と、感染症などによる免疫寛容の破綻との関連について問われた。実際の臨床試験において、尿路感染症やウイルス感染を契機に拒絶反応が誘発されることが報告されており、このことはIL-2に代表される炎症性サイトカインによって免疫寛容のバランスが崩れることを意味している。早期に介入して治療を行う必要性を本研究が示唆していると回答された。対象動物の中に免疫寛容が10年以上維持されたサルがいて、その破綻には3倍量のIL-2を要したため、個体の年齢による免疫システムの違いも影響している可能性が指摘された。</p> <p>IL-2の投与による寛容の破綻には、直接と間接経路のどちらが主要な経路であるか問われた。アロ抗原刺激に対してIFNγを産生するCD8⁺メモリーT細胞が主たる浸潤細胞であり、免疫寛容破綻後に抗ドナー抗体が産生されないことから、調節下にあった残存ドナー反応性CD8⁺メモリーT細胞がIL-2により再活性化し、主にdirect pathwayを介して拒絶を起こすメカニズムが考えられると回答された。また現象論的にはドナー反応性T細胞のアナジーと考えられるという指摘があった。IL-2の投与を途中で中止すると免疫寛容状態が回復するメカニズムに関する考察として、文献的には寛容を獲得したT細胞には特異的な遺伝子がプログラムされることが報告されているが、サルのモデルではドナー反応性T細胞を分離・追跡することが困難であり、サルMajor histocompatibility complex (MHC) テトラマーなどの新たな手法が必要である点が指摘された。また、機能を持ったRegulatory T cells (Treg) が増殖しているにも関わらず拒絶反応が発症した背景には、移植臓器へのTregの分布が不十分なためではないかとの指摘があった。移植に用いたサルのペアにおけるMHCハプロタイプの一一致についての問いがあったが、ほとんどのペアがfull mismatchであるとの回答がなされた。</p> <p>IL-2の投与量について、癌治療の投与量との関連から問いがあった。本研究で用いた量は通常の癌治療よりも少ない投与量であるが、それでも生理的な血中レベルよりは遥かに高い投与量で、臨床の現場では肺水腫をきたす可能性がある投与量であるとの指摘があった。また、腎細胞癌の免疫療法では阻害因子となるIL-6との関連性についての問いがなされた。文献的には、IL-6を使用した小動物の寛容破綻の報告や本研究でもIL-2投与後にIL-6の上昇がみられることなどから、臓器移植の拒絶反応ではIL-6は促進因子と考えられると回答された。</p> <p>以上、本研究は検討すべき課題を残しているものの、ヒトに近いサルにおける免疫寛容維持のメカニズムの一端を解明し、臨床臓器移植の免疫寛容を誘導する上で非常に有意義な研究であると評価された。</p>				