



Title	ドナーT細胞のMyD88シグナルは同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病を増悪させる [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	松岡, 里湖
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13818号
Issue Date	2019-12-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/76559
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2498
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Satomi_Matsuoka_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 松 岡 里 湖

主査 教授 橋野 聡
審査担当者 副査 教授 村上 正晃
副査 教授 佐藤 典宏
副査 教授 真部 淳

学 位 論 文 題 名

ドナーT細胞の MyD88 シグナルは同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病を増悪させる
(The MyD88 signaling in donor T cells accelerates graft-versus-host disease
after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)

本研究では致死量の放射線照射を受けたレシピエント BDF1 マウスに、MyD88 欠損(*MyD88*^{-/-})B6 マウスの T 細胞と野生型 B6 マウスから採取した T 細胞除去骨髄細胞を移植する、マウス MHC 半合致同種骨髄移植モデルを用いて、ドナーT細胞の MyD88 シグナルが移植片対宿主病(GVHD)に与える影響を検討した。ドナーT細胞の MyD88 シグナル経路が欠損すると、Th1・Tc1・Th17 細胞への分化に障害を受け、また生存能を増強することで GVHD の重症化が抑制されることが明らかとなった。移植片対白血病(GVL)効果は *MyD88*^{-/-}B6ドナーT細胞を移植した場合も観察され、ドナーT細胞の MyD88 シグナルは GVL 効果に必須ではないことが判明した。同種骨髄移植後にレシピエントマウスへ IRAK4 阻害薬を投与すると GVHD の重症度と死亡率が有意に抑制され、ドナーT細胞の MyD88/IRAK4 シグナル経路は造血器悪性腫瘍の再発を増やさずに GVHD を抑制することが可能な治療標的となる可能性があることが示唆された。

審査にあたって、最初に副査の佐藤典宏教授から IRAK4 阻害薬による GVHD の重症化抑制効果と B 細胞性悪性腫瘍への抗腫瘍効果との関連について質問があり、申請者は IRAK4 阻害薬が現在臨床試験の段階ではあるが MyD88 遺伝子変異を有する B 細胞性悪性リンパ腫に対する治療効果が認められていること、これらの悪性腫瘍に対して同種造血幹細胞移植を施行した際に GVHD 予防薬と抗腫瘍薬双方の効果を期待して用いることが可能であると回答した。また、IRAK4 阻害薬の臨床応用に向けての展望についても質問があり、申請者は IRAK4 阻害薬が GVHD の重症化を抑制するための予防薬として有用である可能性があるものの、実際に GVHD を発症した際の治療薬となるかどうか、また同種造血幹細胞移植後のもうひとつの重篤な合併症である易感染性についても検討が必要であると回答した。

続いて副査の真部淳教授より、ドナーT細胞の MyD88 シグナルが欠損することで同種骨髄移植後のレシピエントマウスの白血病腫瘍死がコントロール群と比較して有意に抑制された原因について質問があり、申請者は本研究でそのメカニズムを十分に検討できていないが、GVHD を誘導する IFN- γ 産生 Th1 細胞への分化が阻害されて GVHD 抑制にはたらく一方で、GVL 効果の

主軸と思われる細胞傷害性 T 細胞の機能に何らかの影響を及ぼしている可能性を考えていると回答した。また学位論文中の結果の記載と、上記の GVL 効果を検討した実験の Figure に乖離がみられることを指摘され、申請者は論文中の記載を修正すると回答した。

副査の村上正晃教授からは、MyD88 阻害薬ではなく IRAK4 阻害薬で GVHD の重症化抑制効果がみられた理由について質問があり、申請者は MyD88 阻害薬の投与量や投薬期間、投与経路、薬剤の吸収や分布などに問題があった可能性と、ほかの MyD88 阻害薬での検討も必要と思われること、また IRAK4 は MyD88 の下流にあるアダプター分子であり、MyD88 よりもさらに広範かつ強固に TLR/IL-1R スーパーファミリーに属する受容体からのシグナルをまとめる役割を有している可能性があること、IRAK4 が T 細胞受容体のシグナル経路にも関与しており、実際にマウスの同種皮膚移植モデルでも IRAK4 欠損 T 細胞が皮膚移植片の拒絶を遅延させることが証明されていると回答した。

最後に主査の橋野聡教授より、GVHD の標的臓器として主に腸管を評価した理由とそのほかの臓器・組織に関して質問があり、申請者は移植前処置ひいては danger signal の影響を受けやすい標的臓器として腸管を主体に評価したこと、肝臓ではドナー T 細胞の MyD88 シグナルの有無に関わらず病理組織学的所見が同等であったこと、GVHD の影響を受けやすいとされる胸腺でもドナー T 細胞の MyD88 シグナルが欠損することで GVHD 重症化の抑制を確認したこと、本研究では皮膚の病理組織学的評価を詳細には行っていないが、ドナー T 細胞の MyD88 シグナルが欠損することで移植後のレシピエントマウスの皮膚の変化も軽減する傾向にあったと回答した。

この論文は、ドナー T 細胞の MyD88 シグナル経路が同種造血幹細胞移植後のマウスの GVHD 発症とその重症化に寄与することを明らかにしただけでなく、ドナー T 細胞の MyD88 シグナル経路が欠落しても同種造血幹細胞移植後のマウスに対する GVL 効果が維持されること、さらには、同種造血幹細胞移植後に IRAK4 阻害薬を投与すると GVHD が抑制されることを証明した点において高く評価され、今後の実臨床への応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。