



|                     |                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | カルシニューリン阻害薬はドナーT細胞疲弊抑制を介して免疫寛容導入を阻害する〔論文内容及び審査の要旨〕                                                      |
| Author(s)           | 千丈, 創                                                                                                   |
| Description         | 配架番号 : 2807                                                                                             |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                   |
| Degree Name         | 博士(医学)                                                                                                  |
| Dissertation Number | 甲第15647号                                                                                                |
| Issue Date          | 2023-09-25                                                                                              |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/90959">https://hdl.handle.net/2115/90959</a>                       |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                         |
| File Information    | SENJO_Hajime_review.pdf, 審査の要旨                                                                          |



## 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   千 丈   創

|       |    |     |        |
|-------|----|-----|--------|
|       | 主査 | 教授  | 清野 研一郎 |
| 審査担当者 | 副査 | 准教授 | 北條 慎太郎 |
|       | 副査 | 教授  | 佐藤 典宏  |

## 学 位 論 文 題 名

カルシニューリン阻害薬はドナーT細胞疲弊抑制を  
介して免疫寛容導入を阻害する

(Calcineurin inhibitors inhibit tolerance induction by suppressing terminal  
differentiation of donor exhausted T cells after allogeneic stem cell transplantation)

申請者はマウスモデルを用いて、同種造血細胞移植 (hematopoietic cell transplantation, HCT) 後のカルシニューリン阻害薬 (calcineurin inhibitors, CNI) 投与によって、ドナーT細胞の疲弊が抑制され、一過性疲弊 T 細胞 (transitory-exhausted T cell, transitory-Tex) へと分化し、慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) の原因となることを明らかにした。また、transitory-Tex が免疫チェックポイント阻害薬 (immunecheckpoint inhibitor, ICI) に対して強い反応性を示し、transitory-Tex が保持されたレシピエントマウスでは ICI 投与によって移植片対白血病効果 (graft-versus-leukemia effect, GVL effect) が増強され、移植後白血病再発に対する新たな治療戦略として期待されることを発表した。

審査にあたり、まず副査の北條准教授より、transitory-Tex を慢性 GVHD の治療標的とするという考えが良いのか、それとも再発予防のためには transitory-Tex を保持して GVL を期待した方が良いのかという質問があった。申請者は、GVHD と GVL の分離は本研究では達成できなかったが、再発リスクが低い疾患に対して場合は慢性 GVHD を予防するために transitory-Tex を減らすような戦略をとり、再発リスクが高い場合は GVL 効果に期待をして transitory-Tex を保持しておく治療戦略が現実的に考えられると回答した。続いて、CSP (シクロスポリン) 非投与マウスモデルではドナーT細胞が terminal-Tex へ分化したはずなのに一定の GVHD が発症しているのはなぜか、という質問があった。申請者は、すべてのドナーT細胞が同じスピードで同様に terminal-Tex へ分化するのではなく、一部の T 細胞は徐々に分化しながら effector 機能を発揮していくため、部分的な GVHD を誘導している可能性があるという回答した。続いて、今回の検討で検出された Foxp3 陽性細胞の割合が非常に少ないことから、Treg の影響がないという評価は難しいのではという質問があった。申請者は、今回の系では Treg の検出が難しいが、ナイーブ T 細

胞を用いて抗体の有効な染色性は確認しており、Treg の影響を厳密に評価するためには他のマウスを用いた異なる移植モデルでの検討が必要であると回答した。次に副査の佐藤教授より、慢性 GVHD の研究において序盤は急性 GVHD のマウスモデルを用いているのはなぜか、transitory-**Tex**、terminal-**Tex**、CSP の役割は急性 GVHD と慢性 GVHD では異なるのかという質問があった。申請者は、まず急性 GVHD のマウスモデルを用いて同種移植後にドナーT 細胞の疲弊が実際に誘導されるかを検討したこと、また臨床上の疑問として急性 GVHD においては CSP の予防効果が発揮されるが、急性 GVHD 予防を目的とした CSP 投与の影響で慢性 GVHD の原因となる transitory-**Tex** が誘導されてしまうと回答した。続いて、CSP が T 細胞疲弊を抑制し transitory-**Tex** が誘導されていくのは、既報にない新しい事実なのかという質問があった。申請者は、CNI が T 細胞の疲弊を抑制することはウイルス感染モデルで示した既報があるが、同種移植についての報告は本研究が初めてであると回答した。続いて、臨床では実際に CNI を漸減中止するケースが多いが、それが実臨床において慢性 GVHD の発症に与える影響はどの程度あるかという質問があった。申請者は、CNI を中止して約 150 日経過した後のレシピエントマウスにおいても transitory-**Tex** が一定量残存しており、移植後の CNI の用量調整の影響は乏しく、それよりも移植細胞が輸注される時に CNI が投与されていることが transitory-**Tex** の誘導に最も重要と考えられると回答した。続いて、transitory-**Tex** が残っている事実が、臨床的に応用できるレベルまで進められるかという質問があった。申請者は、特に移植後大量エンドキサンによる GVHD 予防法を用いた症例において、CNI の投与開始時期が、transitory-**Tex** 様のドナーT 細胞の誘導に影響している可能性があり、その点では臨床応用が近いと考えられ現在追加検討を進めていると回答した。主査の清野教授より、PD-1、TIGIT は Treg でも発現しており、PD-1、TIGIT を疲弊のマーカーとすると Treg の影響を排除できていないのではないかという質問があった。申請者は、Foxp3 をマーカーとした場合には Treg が検出されなかったが、今回用いた移植系の問題である可能性があり、Treg が混在している可能性を検討するには、異なる移植系を用いた評価が必要であると回答した。続いて、transitory-**Tex** が誘導されるのは何らかの転写因子の発現が異なったことの結果なのか、マーカーは似ているが本当に transitory-**Tex** と呼んで良いのかという質問があった。申請者は、今回は疲弊に関わるすべての転写因子を検討しきれないが、疲弊を誘導する重要な転写因子である TOX に注目をし、CSP によって TOX の downregulation が起こっていること、および transitory-**Tex** のマーカーを発現していることは確かであり、過去の文献と照合した結果、transitory-**Tex** と呼ぶに至ったと回答した。続いて、ヒトでもマウスと同様の細胞集団が誘導されるのか、その細胞が残ることが慢性 GVHD の発症に重要なのかという質問があった。申請者は、患者症例の検体を用いて新たな検討を行っており、transitory-**Tex** 様の細胞集団が慢性 GVHD 発症に重要であるとは考えるが、他の多くのメカニズムの一つであり、今回発見した細胞集団のみで全てを説明することはできないと回答した。

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取得単位なども併せ、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。