

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 加藤 智 則

論 文 題 目

Correlations of programmed death 1 expression and serum IL-6 level with exhaustion of cytomegalovirus-specific T cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

(同種造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス抗原特異的 T細胞の機能低下へのPD-1と血清IL-6の関与)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査

委 員

磯 輝 健 


名古屋大学教授

委 員

私 下 正 

名古屋大学教授

委 員

木 村 宏 

名古屋大学教授

指 導 教 授

清 井 仁 

論文審査の結果の要旨

サイトメガロウイルス (CMV) 感染のコントロールには、CMV 抗原特異的細胞傷害性 T 細胞の構築が重要である。Programmed death 1 (PD-1) は T 細胞活性化を抑制する分子として知られている。本研究では、同種造血幹細胞移植後に CMV 持続感染を合併した患者の末梢血単核球 (PBMC) を用いて、CMV 抗原特異的 T 細胞の機能低下と PD-1 の関連、PD-1 発現を調節する因子について検討した。CMV 抗原特異的 T 細胞の機能は低下しており、PD-1 と PD-L1 の相互作用の関与が明らかとなり、IL-6 が CMV 抗原特異的 T 細胞における PD-1 発現や T 細胞機能の調節に関与している可能性が示唆された。更なる多数例における CMV 感染と IL-6 との関係の検討が必要だが、IL-6 は同種造血幹細胞移植後 CMV 持続感染の有用なバイオマーカーとなり得る可能性がある。








本研究の新知見と意義は要約すると以下の通りである。

1. 健常人 PBMC から CMV 抗原特異的 T 細胞を誘導すると、増殖が不良な場合には接着細胞が多く観察され、培養過程で接着細胞を取り除くと誘導効率が改善し培養上清の IL-6 濃度は低かった。接着細胞との共培養で接着細胞との接触の有無にかかわらず IL-6 濃度は高く、CD33 陽性細胞を加えて共培養すると IL-6 濃度が高くなった。以上から、接着細胞が IL-6 を産生していると考えられた。
2. 接着細胞の形質は、CD33⁺、CD11b⁺、PD-L1⁺、arginase-1⁺、iNOS⁺で、成熟した単球やマクロファージや樹状細胞ではなく、骨髓球系由来抑制性細胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) に相当する未熟な細胞と考えられた。MDSC は癌や感染症等で IL-6/STAT3 経路を介して増加し T 細胞の機能を抑制する。CD33 陽性の接着細胞が IL-6 を産生し、autocrine による IL-6 刺激で接着細胞が増え、CMV 抗原特異的 T 細胞と接着細胞との接触により、PD-1 と PD-L1 の相互作用を介して CMV 抗原特異的 T 細胞の機能を低下させている可能性が示唆された。
3. 健常人コントロールは HLA-A*24:02 陽性の既感染の健常人。
4. 1 例目は、CMV 抗原血症と GVHD を合併。2 例目は、CMV 腸炎、EBV-DNA コピー数増加も LPD 発症なし、ADV による出血性膀胱炎合併。3 例目は、CMV 腸炎、EBV-DNA コピー数増加も LPD 発症なし。
5. IL-6 と同種移植後のウイルス感染との関連は、CMV、EBV と LPD (post-transplant lymphoproliferative disorders)、HHV-6 と脳炎などが報告されており、CMV 以外に EBV、HHV-6 などについて多数例での検討が必要である。しかし、複数のウイルス感染や GVHD を合併している場合がありその解釈に注意を要し今後の課題である。

本研究は、CD33 陽性接着細胞に対する IL-6 と IL-6 受容体の相互作用を阻害することで、疲弊した T 細胞の機能を改善させ、CMV 抗原に限らず他のウイルス抗原や腫瘍抗原に対する細胞療法に寄与する可能性がある重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	加藤 智則
試験担当者	主査  石井 健一  私卜  石井  木村 宏 			
	指導教授  清井 仁 			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. IL-6産生のメカニズムについて
2. IL-6を産生する細胞の種類について
3. 健常人コントロールはCMV既感染か否かについて
4. 3例のCMV持続感染例でEBVなどの他のウイルスの活性化の有無について
5. IL-6の上昇がCMV以外のウイルス感染に起因する可能性について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、血液・腫瘍内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。