

別紙1-1

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 安達 慶高

論 文 題 目

Downregulation of HLA class II is associated with relapse after allogeneic stem cell transplantation and alters recognition by antigen specific T cells

(ヒト白血球抗原クラスIIの発現低下は同種造血幹細胞移植後の再発と関連し、抗原特異的T細胞による認識能を変化させる)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 西川 博嘉
名古屋大学教授

委員 松下 正
名古屋大学教授

委員 高橋 義行
名古屋大学教授

指導教授 清井 仁

論文審査の結果の要旨

今回、抗原特異的 T 細胞を用いた解析において、*in vitro* で HLA 低発現細胞株を樹立し、抗原特異的 T 細胞の認識能を検証したとともに、臍帯血移植施行例を含む同種造血幹細胞移植後に再発した患者の臨床検体を用いて HLA アレルの遺伝子変異や発現低下の有無を解析した。その結果、HLA class I 分子の発現を低下させても、T 細胞の HLA 分子/ペプチド複合体認識能は影響を受けなかった。一方で、HLA class II 分子の発現を高度に低下させると、T 細胞の HLA 分子/ペプチド複合体認識能は減弱していた。このことから、HLA class I 分子は、発現低下ではなく発現消失に至らないと、T 細胞の認識から逃れられない可能性があるのに対して、HLA class II では遺伝子の欠失等で完全に発現が消失しなくても、発現の低下が抗原特異的 T 細胞の抗原認識能の低下につながる可能性が示唆された。実際の臨床検体を用いた解析においても、HLA class I は 6pUPD が起こり発現消失に至った症例を 1 例認めたのに対して、HLA class II は複数の症例において発現低下を認めていた。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. 今回、HLA-DP の蛋白発現レベルの様々な細胞株を樹立し、反復したフローサイトメトリー解析において発現レベルの順位は再現性を認めていた。しかし、それらの細胞株の遺伝子発現を Capture RNA-seq で解析したところ、HLA-DP 低発現細胞株を中心に遺伝子発現に大きな差を認めなかった。そのため、翻訳後修飾等の影響によって遺伝子発現と蛋白発現の乖離が生まれたと推測される。このことから、移植後再発症例において、RNA レベルだけではなく、蛋白レベルでの HLA 発現を確認する重要性が示唆される。
2. 今回の研究では、再発時期が移植後早期である症例が多かった。悪性リンパ腫などの血液腫瘍の再発において HLA 遺伝子の変異や消失が報告されているが、晩期再発で多い傾向がある。今回、HLA 遺伝子の変異を認めなかったことや、6pUPD による HLA 遺伝子消失が起きた症例が 1 例にとどまったことは、再発時期が影響している可能性がある。今後症例を蓄積して検証が必要である。
3. 今回の研究において、HLA 発現細胞株として K562 細胞が選択されている。一般的な細胞株の場合、元来 HLA を発現しているため、HLA 遺伝子のノックアウト等を行わないと様々な HLA 発現レベルの細胞株を樹立することが難しい。K562 細胞は、HLA 分子が欠損しており、HLA cDNA を遺伝子導入することで、人工的に HLA 発現レベルの異なる K562 細胞を樹立することが可能となった。

本研究は、同種造血幹細胞移植後再発における HLA class II の発現低下の影響について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	安達 慶高
試験担当者	主査	西川 博嘉	副査 ₁	松下 正
	副査 ₂	高橋 義行	指導教授	清井 仁
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none">1. HLAの遺伝子発現と蛋白発現の一致性について2. 移植後再発時期と再発時のHLA発現様式の関係について3. HLA発現細胞株の選択について <p>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。</p>				