

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 葉 名 尻 良

論 文 題 目

Integration of humoral and cellular HLA-specific immune responses
in cord blood allograft rejection


(臍帯血移植片拒絶症例における HLA 特異的液性免疫と
細胞性免疫の協働作用)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

北下 五 

委員

名古屋大学教授

小島 啓 


委員

名古屋大学教授

中村 栄男 

指導教授

名古屋大学教授

清井 仁 

論文審査の結果の要旨

本研究では、臍帯血移植片拒絶症例において拒絶時患者検体を用い、ドナーの有する不適合 HLA-B*54:01 を認識する HLA 抗体と HLA 特異的 T 細胞の両者が移植片拒絶に関与していることを示した。さらに同症例では、HLA-B*54:01 を認識する抗体と T 細胞の両者が移植前より存在していたことを明らかにした。このことより、移植前の同時期に HLA 特異的抗体と T 細胞が産生された可能性が考えられた。続いて複数の HLA 抗体陽性患者を調べることにより、HLA 抗体の存在が同一 HLA を標的とする特異的 T 細胞のマーカーとなる可能性が示唆された。この結果 HLA 不適合移植において、患者がドナー HLA 特異的抗体を保有する場合には、HLA 抗体だけでなく、同一 HLA に特異的な T 細胞も拒絶に関与すると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. HLA 不適合移植では移植前にドナー HLA 特異的抗体だけでなく、ドナー HLA 特異的 T 細胞の有無も検索することが必要であると考えられる。本研究で考案した ELISPOT 法を用いた手法により、移植前にドナー HLA 特異的 T 細胞を有している可能性がある場合は、そのドナーを避けることにより拒絶を回避できる可能性が考えられる。
2. HLA 抗体や HLA 特異的 T 細胞産生の原因となる同種免疫刺激の主なものとして、妊娠、輸血、同種移植が挙げられる。本症例は男性患者であること、急性骨髄性白血病治療時に血小板輸血を受けたことより、移植前の輸血により HLA 抗体や HLA 特異的 T 細胞が産生された可能性が最も考えられた。また拒絶時にのみ検出された HLA 特異的 T 細胞はドナー臍帯血からの同種刺激により移植後に産生された可能性が考えられた。
3. 本症例で拒絶時にいくつかの T 細胞クローンが移植前と比べ 1000 倍以上の頻度が増大していた。これら T 細胞クローンもドナー細胞を傷害し拒絶に関与していたと考えられる。これを確認するためには、それぞれの T 細胞受容体をクローニングし患者 T 細胞に遺伝子導入しドナー細胞に対し細胞傷害活性を示すか調べる必要がある。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	葉名尻 良
試験担当者	主査	山下 五郎	小島 啓二	柳 宗光
	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. 本研究成果の臨床応用への可能性について
2. 本症例で移植前にHLA抗体とHLA特異的T細胞が存在した理由について
3. 本症例で拒絶時に増大したT細胞の役割について

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。