

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 小山 大輔

論 文 題 目


Quantitative assessment of T cell clonotypes in human acute  
graft-versus-host disease tissues

(ヒト急性移植片対宿主病組織における T 細胞クロナタイプの  
定量的評価)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

木 村 宏 

名古屋大学教授

委員

私 下 正 

名古屋大学教授

委員

西 川 博 喜 

名古屋大学教授

指導教授

清 井 仁 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、ヒト急性 GVHD 組織浸潤 T 細胞のレパトアを次世代シーケンサーにより網羅的かつ定量的に解析するとともに、ヒト急性 GVHD 組織浸潤 T 細胞の機能についても検討した。その結果、GVHD 組織においてはわずかな種類の T 細胞クローンが高度に増大し、GVHD 組織浸潤 T 細胞レパトアが高度に skewing していることが明らかとなった。うち 1 例において組織浸潤 T 細胞をクローニングし、組織中で増大していた T 細胞クローンがアロ反応性を有していたことを確認した。組織中に高頻度であったクロノタイプの比較からは、同一患者から採取した異なる GVHD 組織において高頻度となるクロノタイプが組織ごとに異なること、異なる患者から採取した同一組織において高頻度となるクロノタイプが患者ごとに異なることが明らかとなった。また、組織中で高頻度であったクロノタイプの末梢血中での頻度は概して低かった。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 急性 GVHD 組織浸潤 T 細胞レパトアの高度な skewing は、アロ抗原からの刺激をより強く受けた少数の T 細胞クローンが高度に増殖することにより生ずると推測される。いずれのクローンが選択されるかは、クローンの認識するアロ抗原の種類や T 細胞受容体の抗原親和性などの T 細胞側の要因と、移植後の患者組織におけるアロ抗原の発現量やサイトカイン産生などの患者側の要因が複合して関与している可能性が考えられる。
2. 組織中で高頻度となるクロノタイプが組織ごとおよび患者ごとにそれぞれ異なることから、急性 GVHD 発症に関与するアロ抗原が組織ごとあるいは患者ごとにそれぞれ異なる可能性が示唆された。このことは、GVHD の重症度や治療反応性が臓器ごとに異なることがあるという臨床的知見とも矛盾しない。一方で、同一のアロ抗原を認識する異なる T 細胞受容体を持った T 細胞クローンが検出されている可能性は否定できない。
3. 本研究において、重症の急性 GVHD 及びステロイド治療抵抗性の急性 GVHD では組織浸潤 T 細胞の多様性がより低い可能性が示唆されたが、症例数が十分でなく結論は得られなかった。1 で議論したように、より強い増殖シグナルを受けたアロ反応性 T 細胞が重度の組織障害や治療抵抗性に関与している可能性がある。今後より多数例での検討が必要であるが、急性 GVHD 発症時の予後予測や治療の層別化に寄与する可能性がある。

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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	小 山 大 輔
試験担当者	主査	木 村 宏	副査 <sub>1</sub>	私 下 正
	副査 <sub>2</sub>	西 川 尚 嘉	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"> <li>1. 急性GVHD組織浸潤T細胞レパトアが高度にskewingする理由について</li> <li>2. 急性GVHD組織において高頻度となるT細胞クロノタイプの臓器特異性、患者特異性について</li> <li>3. 急性GVHD組織浸潤T細胞レパトアのskewingと臨床像の関連について</li> </ol> <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>				