

## 堀田 雅章 氏の学位審査結果の要旨

主査：木梨 達雄

副査：上野 博夫、蔦 幸治

造血幹細胞移植後におこる慢性移植片対宿主病 (GVHD) の抑制は移植による治療効果を高めるうえで重要な課題となっている。堀田氏はサイトカイン GM-CSF によって増殖・分化した CD8 陰性の樹状細胞(DC)が制御性 T 細胞(Treg)を増加させ、自己免疫疾患を抑制しうるとの報告をもとに、慢性 GVHD の治療として GM-CSF が有効であるかどうかをマウスを用いた動物実験によって検証した。放射線照射した Balb/C マウスに B10.D2 マウス由来の骨髄と CD4 陽性 T 細胞を移植する慢性 GVHD モデルを用いて、免疫複合体の形で投与された GM-CSF が皮膚炎を効率的に抑制することを見出した。GM-CSF を投与したマウスの末梢リンパ節では Foxp3 陽性 Treg および CD4 陽性 CD8 陰性 DC の増加、炎症を惹起する T 細胞サブセット Th17 の低下を認めた。Foxp3 遺伝子を欠失した T 細胞の移入では GM-CSF 投与による抑制が起こらないことから Foxp3 陽性 Treg が皮膚炎抑制に必要であることが示された。また、増加した Treg や CD4 陽性 DC は、コントロールと比較して増殖抑制能や表面マーカーに差がないことなどから、CD4 陽性 DC が増加することによって Treg が増加し、Th17 の増殖・分化を抑制することによって慢性 GVHD の抑制に至ったことが推察された。この研究により GM-CSF 投与は、慢性 GVHD の抑制に有効な治療方法となる可能性が示され、学位に値すると判断された。