

総合研究奨励賞 (結城賞)



藤原 英晃

略 歴

平成18年3月 岡山大学医学部 医学科 卒業
平成18年4月 鉄蕉会 亀田総合病院 初期研修医
平成20年4月 鉄蕉会 亀田総合病院 血液腫瘍内科
平成22年4月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 血液・腫瘍内科
医員
平成23年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 博士課程 入学
平成25年8月 岡山大学病院 輸血部 医員
平成26年4月 岡山大学病院 血液・腫瘍内科 助教
平成27年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 博士課程 修了
平成27年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼
吸器内科学 助教
平成27年8月 米国 ミシガン大学 博士研究員
平成28年4月 日本学術振興会海外特別研究員 (米国ミシガン大学)

研究論文内容要旨

同種反応性T細胞の活性化には2つのシグナル (抗原提示細胞上の抗原ペプチド-主要組織適合遺伝子複合体とT細胞受容体相互作用、及び抗原非依存性共刺激分子) を必要とする。負の共刺激分子であるProgrammed death-1 (PD-1) はB7ファミリー受容体に属しPD-L1等のリガンドとの結合により免疫抑制に関わる。PD-1は活性化T細胞、B細胞や骨髄細胞上に発現し、PD-L1はIFN- γ により樹状細胞、単球、B細胞や血管内皮、睪島、ケラチノサイト等の非リンパ系組織に発現している。近年PD-1経路を介した免疫抑制の関与が固形腫瘍において証明されており、抗PD-1抗体・抗PD-L1抗体は既に臨床応用されている。一方、免疫を介した疾患においてはPD-1経路の関与は証明されてきているが、免疫寛容治療への応用へは至っていない。特に血液腫瘍治療目的に行われた同種造血細胞移植による免疫介在性の細胞障害である慢性移植片対宿主病 (GVHD) では現在でもステロイド以外の有効な治療法はなくその治療法の確立は重要な課題である。

慢性GVHDを発症した同種移植マウスにおいて慢性GVHDの原因となる移植片T細胞においてPD-1は持続的に発現する一方、慢性GVHDの標的である皮膚組織のPD-L1は一時的に発現上昇するのみであり受容体とリガンドの発現に乖離を認めた。抗体を用いたPD-1経路の遮断実験では慢性GVHDの増悪を認め、PD-1欠損移植片T細胞もしくは宿主PD-L1欠損マウス及び宿主非造血器組織PD-L1欠損キメラマウスを用いた検討においては慢性GVHDの著しい悪化が観察され、PD-1が移植片側の要因に、PD-L1が宿主側の要因として相互に関与していることが判明した。本研究で用いた同種移植マウスでは慢性GVHD重症度と相関する炎症性サイトカイン産生T細胞 (Th17/Th1) の増加が認められるが、宿主PD-L1欠損マウスではTh17/Th1細胞のさらなる増加を、宿主非造血器組織PD-L1欠損

キメラマウスでも宿主PD-L1欠損マウスと同様レベルの増加を認めており宿主非造血器組織におけるPD-L1発現の重要性を示した。同種移植後に移植片PD-1発現と組織PD-L1発現の乖離を確認しており不十分なシグナル伝達の可能性を考慮し、移植片T細胞のPD-1を直接抑制する目的にPD-1アゴニスト抗体を投与したところ慢性GVHDの改善を確認しその有効性を認めた。本研究により同種造血細胞移植後慢性GVHDにおけるT細胞と組織におけるPD-1経路の関与及び炎症性サイトカイン産生T細胞へ与える影響が明らかとなり慢性GVHDの病因の一部が明らかとなった。また、PD-1経路の刺激によるGVHDの改善効果から積極的なPD-1経路を介した免疫調整の有効性が示され、慢性GVHDのみならずT細胞を介した自己免疫性疾患に対する新たなアプローチの方法として期待される。