

総合研究奨励賞 (結城賞)



住居 優一

略 歴

2014 年 3 月 5 日 岡山大学医学部医学科卒業
2014 年 4 月 1 日 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学
入学
2014 年 4 月 1 日 岡山大学病院 初期研修医
2015 年 6 月 1 日 岡山市立市民病院 初期研修医
2016 年 4 月 1 日 岡山市立市民病院 血液内科 専修医
2018 年 4 月 1 日 岡山大学病院 血液・腫瘍内科 医員
2021 年 8 月 1 日 岡山大学病院 輸血部 医員
2023 年 3 月 1 日 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター
血液内科 医師
2023 年 6 月12日 Baylor College of Medicine, Dan L. Duncan
Comprehensive Cancer Center, Postdoctoral
Associate
2023 年 9 月25日 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学
修了
2024 年 4 月 1 日 日本学術振興会 海外特別研究員
現在に至る

研究論文内容要旨

【背景】同種造血幹細胞移植は同種免疫反応により白血病などの血液悪性腫瘍を治癒に導く有効な治療法である。しかし、同種造血幹細胞移植後に合併する移植片対宿主病（graft-versus-host disease, GVHD）は致命的合併症として今日なお克服すべき課題である。GVHD は移植後早期に発症する急性型と後期に自己免疫様の症状として発症する慢性型に大別される。慢性 GVHD は移植後患者の約 4-5 割に発症し、皮膚硬化やそれに伴う関節可動域の制限など QOL を大きく損ない、それだけでなく移植後の非再発死亡原因の主たるものである。同種造血幹細胞移植後に慢性 GVHD を発症する患者では、B 細胞回復不全が見られることが知られている。近年、臨床検体解析から移植後シクロホスファミド投与（posttransplant cyclophosphamide, PTCy）が移植後の B 細胞回復を促進することが示されたが、この機序は明らかではない。マウス移植モデルを用いて、PTCy 法が移植後の長期にわたる免疫再構築に及ぼす影響について検討した。

【方法】致死放射線照射を行った B6D2F1 マウス（H2K^{b/d}CD45.2⁺）に、C57BL/6 マウス（H2K^{b/b}CD45.2⁺）の T 細胞除去骨髄細胞と CD45.1 C57BL/6 マウス（H2K^{b/b}CD45.1⁺）の脾臓細胞を輸注し、移植後 3 日目に PTCy もしくは vehicle の投与を行った。レシピエントマウスの骨髄検体と脾臓検体を用いてフローサイトメトリー解析を行うとともに、慢性 GVHD の病理学的検討も行った。

【結果】PTCy 投与をしない通常の移植群では、移植後初期に、移植片から移入したドナー成熟 T 細胞が骨髄内で急激に増加し、その後のドナー造血幹細胞由来の制御性 T 細胞（regulatory T-cell, Treg）ならびに B 細胞の産生が障害され、慢性 GVHD の発症を認めた。これに対し、PTCy により移植後初期の骨髄内でのドナー成熟 T 細胞の増加を抑制することで、良好な Treg と B 細胞の再構築が起こり、慢性 GVHD が有意に改善することを明らかにした。そして、移植後後期にドナー造血幹細胞由来の Treg を除去すると、PTCy 非投与群ならびに PTCy 投与群において、B 細胞新生が障害されることを確認した。

【結論】PTCy による骨髄内 T 細胞増加の抑制と造血幹細胞由来 Treg の維持が長期的な B 細胞再構築に重要であり、慢性 GVHD の発症抑制に寄与することが示唆された。