

審査の結果の要旨

氏名 高橋 剛史

本研究は肺移植術後における重要な問題の1つである急性拒絶のメカニズムを解明するために、免疫抑制系の働きを有していると考えられる PD-1/PD-L1 経路を阻害することにより、急性拒絶のメカニズムにおけるこの経路の関与を研究したものである。下記の結果を得ている。

1. Balb/c をドナー、B6 をレシピエントとしたマウス同所性左肺移植モデルにおいて PD-1 抗体を投与した群では移植グラフト肺が拒絶されることを示した。また、拒絶されたグラフト肺内では **effector memory CD8** 細胞が増加していることを示した。
2. Balb/c をドナー、Pepboy をレシピエントとしたマウス同所性左肺移植後、PD-1 knock-out マウスから採取した CD8 細胞を投与した群では、PD-1 抗体を投与した時と同様に移植グラフト肺が拒絶されることを示した。また、拒絶されたグラフト肺内では **effector memory CD8** 細胞が増加していることを示した。
3. B6 もしくは PD-1 knock-out マウスから採取した CD8 細胞を Balb/c の脾臓細胞と共培養をした結果、PD-1 knock-out 群では **Effector memory CD8** 細胞が増加していることを示した。また、この **effector memory CD8** 細胞では **Perforin RNA** が高発現していることが示された。
4. **Two photon microscope** を用いて B6 もしくは PD-1 knock-out マウスから採取した CD8 細胞を注入後、マウス同所性左肺移植を行い移植グラフト肺内における CD8 細胞と抗原提示細胞の動きを記録したところ、PD-1 knock-out の CD8 細胞は遊走速度が低下し、抗原提示細胞との接触時間の延長を示した。

以上、本論文はマウス同所性左肺移植モデルを用いて、PD-1- PD-L1 経路が肺移植免疫寛容の導入に関与していることを示した。今回、我々は CD8 細胞が PD-1 分子をブロックもしくは欠損した場合、移植グラフト肺が拒絶されること、また CD8 細胞と CD11c⁺ 抗原提示細胞の接触時間が有意に長くなり、**effector memory phenotype** へ分化が誘導されることを示した。本研究は PD-1- PD-L1 経路が肺移植において急性拒絶と関連していることを解明した初のものであり、学位の授与に値するものと考えられる。