

# A Novel Approach Inducing Transplant Tolerance by Activated Invariant Natural Killer T Cells with Costimulatory Blockade

著者	平井 敏仁
著者別表示	Hirai Toshihito
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4086号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2014-06-30
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/42039">http://hdl.handle.net/2297/42039</a>

doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.12606>



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第2425号 氏名 平井 敏仁

論文審査担当者 主査 中尾 眞二

副査 向田 直史

谷内江 昭宏



### 学位請求論文

題 名 A Novel Approach Inducing Transplant Tolerance by Activated Invariant Natural Killer T Cells with Co-stimulatory Blockade  
邦 題 iNKT 細胞の活性化と副刺激遮断を利用した新しい移植免疫寛容誘導法の発見  
掲載雑誌名 American Journal of Transplantation  
2014年3月14巻3号 554-567頁 掲載

Invariant natural killer T 細胞 (以下 iNKT 細胞)は Th1 サイトカイン活性による細胞性免疫の賦活化と Th2 サイトカイン活性による免疫制御という、相反する働きを有するとされている。これまでの報告では、移植免疫制御を目的に iNKT 細胞を刺激しても細胞性免疫の活性化が際立ってしまい、むしろ拒絶を助長してしまうとされていた。Liposomal- $\alpha$ -galactosylceramide (以下 Lipo- $\alpha$ GC)は通常の  $\alpha$ GC と異なり、B 細胞に取り込まれてから抗原提示されることにより iNKT 細胞の免疫制御能を高めることができると報告されている。また、iNKT 細胞による Th1 サイトカイン活性には CD40-CD40L シグナルが必須であると考えられている。そこで、本研究では Lipo- $\alpha$ GC と CD40-CD40L シグナル阻害抗体の併用により免疫寛容が得られるかどうかを調べた。レシピエントマウスに 3Gy の放射線を照射し、ドナー骨髄細胞と Lipo- $\alpha$ GC、抗 CD40L 抗体を投与した後、ドナー細胞の生着の有無を flow cytometry にて解析した。さらに異所性心臓移植、リンパ球混合試験により免疫寛容の成立を確認した。免疫寛容成立機序を調べるため、Bioplex を用いて移植後の血清サイトカイン解析を、また flow cytometry で脾臓中の dendritic cells (以下 DCs)や regulatory T 細胞 (以下 Treg 細胞)の変動を解析した。得られた結果は以下のように要約される。

1. Lipo- $\alpha$ GC と抗 CD40L 抗体を併用することで、ドナー特異的免疫寛容が誘導された。
2. Lipo- $\alpha$ GC 投与による IL-4、IL-10 産生の増強と、抗 CD40L 抗体併用による NK 細胞の IFN $\gamma$  産生抑制により、強力な Th2 サイトカインシフトがおこることが確認された。
3. Lipo- $\alpha$ GC と抗 CD40L 抗体投与マウスでは脾臓内での plasmacytoid DCs の増加と Treg 細胞の増加・活性化が認められた。
4. 移植前に Treg 細胞を除去すると免疫寛容の誘導はできなかった。Ja18-/- iNKT ノックアウトマウスをレシピエントとした場合には、Treg 細胞の増加も免疫寛容の誘導も認められなかった。

本研究の結果から、iNKT 細胞を適切に刺激することで Treg 細胞を介した免疫寛容が誘導できることが示唆された。本治療法は前処置が軽度であるため、安全な免疫寛容誘導法として臨床応用できることが期待される。

本研究は iNKT 細胞を利用した免疫寛容誘導プロトコールの初めての報告であり学位に値すると判断された。