

2026年6月3日

報道関係者各位

兵庫医科大学  
旭川医科大学

## ドナー由来樹状細胞サブセットによる腸管 GVHD 発症を制御 —新たな治療戦略の解明—

兵庫医科大学（所在地:兵庫県西宮市、学長:鈴木 敬一郎）医学部 血液内科学 助教 井上 貴之、旭川医科大学（所在地:北海道旭川市、学長:西川 祐司）内科学講座 血液内科学分野 講師 高橋 秀一郎らの研究グループは、腸管移植片対宿主病（GVHD）<sup>(※1)</sup>の発症において、2種類の従来型樹状細胞（cDC）サブセットが重要な役割を果たしていることを明らかにしました。ドナー由来の cDC サブセットは腸間膜リンパ節などの腸管リンパ組織に集積し、協調して同種抗原（アロ）反応性 T 細胞を刺激し、その後の Th1、Th17 細胞への分化過程や、腸管への遊走とエフェクター機能をプログラムします（Th1 および Th17 経路）。この病原性軸を標的とすることで、GVHD を抑制する新たな治療戦略への道が開かれる可能性があります。

本研究成果に関する論文は、2026年5月1日に、国際学術誌「Blood」に掲載されました。

※本発表は、本論文の責任著者であるフレッド・ハッチソン癌研究所（アメリカ合衆国、シアトル）の小山 幹子博士（上級科学研究員）、Geoffrey R. Hill 教授の承諾のもと配信しております。

### 研究のポイント

- ・ドナー由来の XCR1 陽性 cDC は、多くの同種抗原を提示することで Th1 細胞への分化を促進し、腸管 GVHD において腸管への移行（ホーミング）に関わるインテグリン<sup>(※2)</sup>発現を誘導します。
- ・ドナー由来の CD11b 陽性 cDC は、腸管 GVHD において Th17 細胞への分化を誘導し、第2の病態形成経路として機能することが判明しました。

### 概要・研究の背景

骨髄移植（BMT）後の早期死亡の主な原因は、消化管に生じる GVHD であり、これは局所での抗原提示と T 細胞の活性化によって引き起こされます。これまでの研究によりレシピエント由来 DC の役割は明らかにされておりましたが、ドナー由来 DC の役割は十分に解明されていませんでした。本研究では、腸管 GVHD の発症におけるドナー由来樹状細胞（DC）のサブセット毎の役割を明らかにし、予防的治療戦略の確立を目指しました。

### 研究手法・研究成果

ジフテリアトキシンの投与により各 DC サブセットを除去できるドナー、ドナー由来 DC により抗原提示されたアロ抗原を特異的に認識する TCR を有するレポーター T 細胞（luciferase reporter CD4+ Rag1<sup>-/-</sup> TEa TCR transgenic (TEaluc<sup>+</sup>), B6, Xcr1-Venus, DTR, Clec4c-DTR）を用いて、各種マウス骨髄移植モデルを作製しました。また、FCM、各種免疫学的アッセイ等を用いて、骨髄移植後のレシピエント<sup>(※3)</sup>腸管組織における細胞動態、機能を解析しました。その結果、GVHD を発症していない移植後レシピエントの回腸では、ドナー由来の形質細胞様 DC（pDC）が多く認められた一方、GVHD 発症時の腸管ではこれらはほとんど消失していました。これに対して、ドナー由来の XCR1 陽性従来型樹状細胞（cDC）は、GVHD を発症した個体の腸間膜リンパ節で明らかに増加したため、Xcr1-DTR マウスおよび Clec4c-DTR マウスをドナーとして用い、XCR1 陽性 cDC と pDC を移植後に高効率に除去できる系を構築したところ、pDC ではなく XCR1 陽性 cDC を欠損させることで致死性 GVHD は軽減され、多くの同種（アロ）抗原提示 cDC が除去されました。また、腸管リンパ節において腸管への遊走に関連する  $\alpha 4 \beta 7$

インテグリンの発現が、同種抗原特異的ドナー由来 Th1 細胞において抑制されていました。さらに、既報より cDC におけるアルデヒド脱水素酵素 1A (ALDH1A) の発現が GVHD 制御に関与することが知られているため、pan-ALDH1 阻害剤である WIN18,446 の効果についても検討しました。その結果、WIN18,446 投与は生存率を改善し、この効果は ALDH1A1 特異的でしたが、XCR1 陽性 cDC ではなく、CD11b 陽性 cDC の抑制を介して発揮されており、腸管におけるアロ抗原特異的 Th17 細胞への分化が抑制されました。以上から、腸管 GVHD の誘導における pDC の寄与は限定的であり、ドナー由来の XCR1 陽性 cDC と CD11b 陽性 cDC が、それぞれ Th1 および Th17 応答を制御することで腸管 GVHD の増悪を抑制していることが示されました。これらの知見から、cDC サブセットを標的とする治療介入は、致死的な腸管 GVHD の予防に有効な戦略となり得えます。

## 今後の展開

---

骨髄移植後に GVHD を引き起こすドナー T 細胞 (Th1, Th17) が生じる過程において、ドナー由来 cDC サブセットがそれぞれ主要な異なる役割を担っていることが示されたため、これらの cDC サブセットを同時に標的とする治療法を開発することが、腸管 GVHD に対する新たな治療戦略の設計につながる可能性を示唆しています。

## 研究費の出処

---

Geoffrey R. Hill and Mikiko Koyama are supported by R01 HL148164.

## 用語解説

---

※1 腸管移植片対宿主病 (GVHD) :輸注された造血幹細胞に含まれるドナー由来のリンパ球が、患者さんの正常な臓器を異物と認識し攻撃することで起こる合併症の一種

※2 インテグリン:膜貫通型の受容体として幅広い細胞に発現する接着分子

※3 レシピエント:各臓器の移植を受ける者

## 掲載情報

---

・論題

Targeting donor XCR1+ and CD11b+ dendritic cells prevents Th1 and Th17-dependent GVHD within the Gastrointestinal Tract.

・掲載誌

Blood(2026) 147 (18): 2143–2155.

DOI : <https://doi.org/10.1182/blood.2025029431>

・著者

井上 貴之 兵庫医科大学 医学部 血液内科学 助教\*

高橋 秀一郎 旭川医科大学 内科学講座 血液内科学分野 講師\*

小山 幹子 米国 フレッド・ハッチンソン癌研究所 senior staff scientist\*\*

Geoffrey R. Hill 米国 フレッド・ハッチンソン癌研究所、ワシントン大学・教授 Kathleen S. Ensbey Translational Science and Therapeutics Division, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA\*\*

Samuel R.W. Legg Translational Science and Therapeutics Division, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA

Tomoko Sekiguchi Translational Science and Therapeutics Division, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA

Ethan Nelson Translational Science and Therapeutics Division, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA

Nemychenkov Translational Science and Therapeutics Division, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA

Tanvi Joshi Translational Science and Therapeutics Division, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA  
Simone A. Minnie Translational Science and Therapeutics Division, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA  
Albert C. Yeh Translational Science and Therapeutics Division, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA  
Department of Medicine, University of Washington, Seattle WA  
Ping Zhang Translational Science and Therapeutics Division, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA  
Translational Cancer Immunotherapy Laboratory, QIMR Berghofer, Brisbane, QLD, Australia  
Mark Headley Translational Science and Therapeutics Division, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA  
Jisun Paik Department of Comparative Medicine, University of Washington, Seattle WA, USA  
John K. Amory Department of Medicine, University of Washington, Seattle WA  
(\*は共同筆頭著者、\*\*は共同責任著者)

### **【研究に関するお問い合わせ】**

兵庫医科大学 医学部 血液内科学 助教 井上 貴之  
電話番号 0798-45-6871 / E-mail tinoue@hyo-med.ac.jp

旭川医科大学 医学部 内科学講座（血液内科学分野） 講師 高橋 秀一郎  
電話番号 0166-68-2418 / E-mail stakahashi@asahikawa-med.ac.jp

### **【プレスリリースに関するお問合せ】**

兵庫医科大学 広報課  
電話番号 0798-45-6655 / E-mail kouhou@hyo-med.ac.jp

旭川医科大学 総務課広報・社会連携係  
電話番号 0166-68-2118 / E-mail kouhou@asahikawa-med.ac.jp