

Polyclonal hematopoiesis maintained in patients with bone marrow failure harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15823

学位授与番号	甲第 1599 号
学位授与年月日	平成 15 年 6 月 30 日
氏 名	石 山 謙
学位論文題目	Polyclonal hematopoiesis maintained in patients with bone marrow failure harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells (微小 PNH 血球陽性骨髄不全症例では多クローン性造血が保たれている)
論文審査委員	主 査 教 授 小 泉 晶 一 副 査 教 授 馬 淵 宏 教 授 向 田 直 史

内容の要旨及び審査の結果の要旨

再生不良性貧血 (AA) と骨髄異形成症候群 (MDS) の不応性貧血 (RA) は、ともに血球減少を主徴とする症候群である。基本的な病態は、AA が良性の造血障害であるのに対し、RA は異常造血幹細胞によるクローン性造血障害であると考えられているが、両者は主に形態診断により鑑別されるため、混同されている可能性がある。少数の発作性夜間血色素尿症 (PNH) 形質の血球の存在は、免疫病態による良性の骨髄不全のマーカーとされているが、このような PNH 血球増加例の造血が良性 (多クローン性) であるという証拠はなかった。そこで、PNH 血球の有無による造血の質の違いを評価するため、多数の骨髄不全患者について、末梢血顆粒球中にクローン性の細胞集団 (クロナリティ) があるか否かを検討した。AA または RA と診断された女性患者 112 名を対象として、高感度フローサイトメトリーにより PNH 血球の有無を決定するとともに、PCR とキャピラリーシーケンサーにより、HUMARA 遺伝子を指標に X 染色体不活化パターンの偏りをみ、クロナリティを検索した。さらに、免疫抑制療法に対する反応性との関係をも検討し、以下の結果を得た。

1. クロナリティの検出感度を調べたところ、70 歳未満群で約 35%以上、70 歳以上群で約 45%以上のクローン性細胞集団が存在する場合に「クロナリティ陽性」と判定できた。
2. 本アッセイにより AA の 32%、RA の 30%にクロナリティが認められた。
3. 70 歳未満の患者では、AA (47% vs 16%)、RA (33% vs 0%) とともに PNH 血球非増加群の方が PNH 血球増加群よりもクロナリティを示す例の割合が有意に高く、高齢者でも同様の傾向が認められた。
4. 免疫抑制療法の奏効率は、クロナリティ陰性例 (83%) の方が陽性例 (36%) よりも有意に高かった。

以上のように、クローン性造血を示す例の割合は、PNH 血球増加群よりむしろ PNH 血球非増加群で高率であり、一方免疫抑制療法の奏効率は、クロナリティ陰性群の方が陽性群より有意に高かったことから、PNH 血球の増加を伴う骨髄不全例の多くは多クローン性造血を保持しており、造血の質は良好であることが示唆された。

本研究は、骨髄不全の病態を診断する上でクロナリティの検出が有用であることを初めて明らかにした労作であり、血液内科学に寄与する重要な研究として高く評価された。