

Characterization of T-cell repertoire in the bone marrow of immunemediated aplastic anemia: evidence for the involvement of antigendriven T cell response in cyclosporine-dependent aplastic anemia

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/2297/15444

学位授与番号	医博甲第1337号
学位授与年月日	平成11年3月25日
氏名	曾 維 華
学位論文題目	Characterization of T-cell repertoire in the bone marrow of immune-mediated aplastic anemia : evidence for the involvement of antigen-driven T cell response in cyclosporine-dependent aplastic anemia. (自己免疫性再生不良性貧血患者骨髄におけるT細胞レパトアの解析：シクロスポリン依存性例における抗原特異的T細胞の関与)
論文審査委員	主 査 教 授 小 泉 晶 一 副 査 教 授 山 本 健 一 教 授 馬 淵 宏

内容の要旨及び審査の結果の要旨

再生不良性貧血は汎血球減少と骨髄低形成を特徴とする症候群である。発症の原因は不明であるが、発症機序としては、T細胞による造血幹細胞の傷害がもっとも重要と考えられている。本研究では、何らかの抗原に特異的なT細胞が再生不良性貧血の発症に関与しているか否かを明らかにするため、免疫抑制療法を行った再生不良性貧血18症例の治療前の骨髄についてT細胞レセプター（TCR）のレパトアを検討した。TCR β 鎖可変部（BV）ファミリーのCDR3サイズ分布を解析したところ、シクロスポリンや抗胸腺細胞グロブリンに反応して早期に改善が得られた例では、健康人の骨髄と同様に、大部分のBVファミリーが正規分布を示し、CDR3サイズパターンの異常を示したファミリーは少数（＜17%）であった。したがってこれらの例の骨髄では、抗原に対応する一部のT細胞の明らかな増殖はないと考えられた。これに対してシクロスポリンに反応し、その後造血能の維持にシクロスポリンが必要であったHLA-DRB1*1501陽性の5症例では、CDR3サイズパターンの強い異常を示すBVファミリーが、全体の54%に認められた。そのうちの一例では、シクロスポリンからの離脱が可能になった4年後に、多くのBVファミリーにおいてCDR3サイズ分布の異常が解消していた。対照的に、7年以上シクロスポリン依存性が続く別の患者では、初診時にみられたCDR3サイズの分布の強い異常が7年後にも持続していた。シクロスポリン依存例全例でBV15陽性T細胞のクローン性増殖を示すCDR3サイズ分布の異常がみられたことから、各症例のBV15 cDNAのCDR3領域の塩基配列を決定した。その結果、異なる2症例においてDLTXGPのアミノ酸配列を持つBV15陽性T細胞が、骨髄中で優勢な増殖を示すことが明らかになった。DLTSGPのCDR3配列を持つBV15 cDNAは、CD4陽性細胞から合成したcDNAからのみ検出された。したがって、このCD4陽性BV15陽性T細胞クローンは、HLA-DRB1*1501が提示する何らかの共通抗原を認識して増殖していることが示唆された。以上の結果から、免疫抑制療法が奏功する再生不良性貧血であってもその免疫学的な機序には多様性があり、抗原特異的なT細胞の増殖が病態に関与しているのは主としてシクロスポリン依存性の再生不良性貧血であると考えられた。

以上、本論文は再生不良性貧血の発症や病態研究に新しい視点を加える価値あるものであり、また今後の発展性が高く、学位授与に値すると評価された。