

# Cyclosporine restores hematopoietic function by compensating for decreased Tregs in patients with pure red cell aplasia and acquired aplastic anemia

|       |   |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: English<br>出版者:<br>公開日: 2017-10-05<br>キーワード:<br>作成者: ダオ, チ タイン アン, Dao, Thi Thanh An<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/2297/46482">http://hdl.handle.net/2297/46482</a>                             |

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 66 号 氏名 Dao Thi Thanh An

論文審査担当者 主査 華山 力成

副査 向田 直史

副査 谷内江 昭宏

学位請求論文

題名 Cyclosporine restores hematopoietic function by compensating for decreased Tregs in patients with pure red cell aplasia and acquired aplastic anemia

(シクロスポリンは制御性T細胞の減少を補うことによって赤芽球癆や後天性再生不良性貧血患者の造血を回復させる)

掲載雑誌名 Annals of Hematology. 2016; 95: 771-778

特発性赤芽球癆 (pure red cell aplasia: PRCA) は、赤血球系造血前駆細胞に対する T リンパ球や自己抗体の攻撃によって発症する赤血球造血不全である。全体の 80%以上の例でシクロスポリン (CsA) が奏効するが、いったん改善してもそのほとんどが CsA 依存性になることが知られている。しかし CsA が赤血球造血を回復させる機序は分かっていない。一方、造血幹細胞に対する T 細胞の攻撃の結果発症する後天性再生不良性貧血 (acquired aplastic anemia: AA) でも CsA が奏効するが、その一部は、PRCA と同様に CsA 依存性になることが知られている。これらの疾患では、CsA によって是正される共通の免疫異常が発症に関与している可能性が高い。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>の制御性 T 細胞 (Treg) は、I 型糖尿病や尋常性乾癬などの自己免疫疾患の病勢コントロールにおいて重要な働きをしていることや、AA の活動期では減少していることが示されている。ただし、AA ではリンパ球自身も減少しているため、自己免疫性造血不全の発症に Treg がどのように関与しているかは不明である。これを明らかにするため、リンパ球減少のない PRCA や CsA 依存性の AA 患者を対象として、Treg の動態や造血不全病態との関係を、新しい Treg マーカーである Helios を指標として検討した。

結果は以下のように要約される。

1. 健常者 47 例における Helios<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>細胞 (Treg)、Helios<sup>-</sup>FoxP3<sup>+</sup>細胞の割合はそれぞれ CD4 陽性 T 細胞中の  $6.5 \pm 1.6\%$  と  $2.0 \pm 0.6\%$  であり、前者は自己の T 細胞の増殖を用量依存性に抑制した。
2. Treg の割合と絶対数は、2 例の未治療例を含む 16 例の PRCA 患者と未治療及び CsA 依存性 AA 患者では健常者に比べて有意に減少していた。
3. 未治療例及び CsA 依存例における IFN- $\gamma$  産生性 CD4<sup>+</sup>T (Th1) 細胞の Treg に対する割合 (Th1/Treg、PRCA で  $5.77 \pm 1.47$ 、 $7.38 \pm 2.58$ ; AA で  $6.18 \pm 2.35$ 、 $8.94 \pm 4.06$ ) は健常者 ( $3.33 \pm 0.90$ ) に比べて有意に高値であったが、CsA 療法後の寛解 AA 患者との間には有意差はなかった。
4. 100 ng/ml の低用量の CsA は、conventional CD4<sup>+</sup>T 細胞 (Tconv) の増殖を、Treg/Tconv 比が 1 となるように Treg を加えた場合と同程度に抑制した。

本研究の結果から、PRCA や AA では Treg の減少が発症に関与しており、CsA は、減少している Treg の機能を代償することによって、これらの造血不全を改善させることが示唆された。

本研究は、自己免疫性造血不全における CsA の効果が Treg 減少の代償を介したものであることを初めて明らかにしたものであることから、学位に値すると判断された。