

Diazepam-binding inhibitor-related protein 1
は微少な発作性夜間ヘモグロビン尿症型細胞を持つ
再生不良性貧血における自己抗原である

メタデータ	言語: jpn 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/2297/19155

学位授与番号	甲第 1796 号
学位授与年月日	平成 18 年 9 月 28 日
氏 名	馮 興民
学位論文題目	Diazepam-binding inhibitor-related protein 1:a candidate autoantigen in acquired aplastic anemia patients harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells (Diazepam-binding inhibitor-related protein 1 は微少な発作性夜間ヘモグロビン尿症型細胞を持つ再生不良性貧血における自己抗原である)
論文審査委員	主 査 教 授 小泉 晶一 副 査 教 授 金子 周一 山岸 正和

内容の要旨及び審査の結果の要旨

再生不良性貧血（再不貧）では、約 7 割の症例において免疫抑制療法が奏効することから、造血前駆細胞に対する免疫的な攻撃が存在すると考えられている。しかし、その標的となる自己抗原は明らかにされていない。そこで、再不貧における自己抗原を同定するため、再不貧患者の血清を用いて巨核芽球性白血病細胞株 UT7 由来の蛋白質に対する抗体をスクリーニングした。その結果、diazepam-binding inhibitor-related protein 1 (DRS-1) に対する IgG 抗体が検出された。そこで、DRS-1 に対する抗体と再不貧の病態との関係を検討した。結果は以下のように要約される。

1. ELISA法により、検討した発作性夜間血色素尿症（PNH）形質の血球が増加している（PNH血球陽性）再不貧患者71例中27例（38.0%）、PNH血球陽性のMDS患者13例中5例（38.5%）に高濃度の抗体が検出された。一方、PNH血球陰性の再不貧患者32例では2例（6.3%）のみであった。PNH血球陰性のMDS患者42例では高レベルの抗体はみられなかった。
2. Real-time PCRを用いてDRS-1遺伝子の発現を調べたところ、骨髓系白血病細胞株と健常者由来のCD34陽性細胞では高発現していたが、リンパ球や単球系の細胞株と健常者由来の末梢血単核細胞では発現していなかった。
3. Epitope mappingを用いて検討したところ、抗DRS-1抗体陽性者13例のうち7例（54%）の血清中にDRS-1タンパク質由来のペプチド（アミノ酸残基173-198）に対する抗体が検出された。このペプチドは、HLA-DR15によって提示される残基191-204ペプチドと一部が重複していた。
4. HLA-DR15に親和性の高いこの残基191-204ペプチドを用いてDRS-1抗体陽性の再不貧患者の末梢血単核球刺激したところ、DRS-1特異的なCD4陽性細胞が誘導された。
5. HLA-DR15を持つ、抗DRS-1抗体陽性の再不貧患者2例の末梢血T細胞をELISPOT法で検討したところ、このペプチドに対する特異的T細胞の頻度が健常者に比べて増加していた。

これらの結果から、DRS-1 は、HLA-DR15 を持つ、PNH 血球陽性の再不貧における自己抗原の一つであり、再不貧の病態形成に関与している可能性があると考えられた。

本研究は抗原特異的 CD4 陽性細胞を介して造血細胞を攻撃する自己抗原 DRS-1 を世界で始めて同定したものであることから学位に値すると判断された。