末梢血幹細胞移植後のシクロスポリンA投与による自己移植片対宿主病の誘導:
自己移植片対宿主病の発症を左右する因子と誘導機序の検討

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/2297/15453

学位授与番号	医博甲第1346号
学位授与年月日	平成11年3月31日
氏　　名	三　浦　裕　次
学位論文題目	末梢血幹細胞移植直後のシクロスポリンA投与による自己移植片対宿主病の誘導：自己移植片対宿主病の発症を左右する因子と誘導機序の検討
論文審査委員	主　査　教　授　松　田　　保
	副　査　教　授　馬　渕　　宏
	教　授　小　林　健　一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

自己移植片対宿主病（graft-versus-host disease, GVHD）は，同種骨髄移植直後の急性GVHDに類似した皮膚病変を主徴とする自己免疫症候群である。自家骨髄移植直後にシクロスポリンA（cyclosporine A, CyA）を一定期間投与することによって誘導できることが知られている。本研究では，17例の悪性リンパ腫患者に対して，末梢血幹細胞移植（peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT）後にCyAを投与し自己GVHDの誘導を試み，その発症に影響を与える因子と，自己GVHDの担当細胞である自己傷害性T細胞の特性を検討した。全身X線照射（total body irradiation, TBI）を含まない移植前処置後に，末梢血幹細胞を含む白血球分画を移植した初期の6症例では，自己GVHDは発症しなかった。これに対して，CD34陽性細胞を移植片として用いた4例中2例と，前処置にTBIを加えた9例中6例で自己GVHDが誘導された。PBSCT後CyAを投与された患者では自己GVHDの発症の有無に関わらず，末梢単核細胞中に自己のリンパ球に対する細胞傷害活性が全例で検出された。この自己反応性T細胞によるリンパ球傷害活性は，ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen, HLA）-DRに対する抗体またはMHCクラスII関連インバリアント鎖ペプチド（classII associated invariant chain peptide, CLIP）に対する抗体の添加により阻止された。さらに，相補性決定部3サイズの分布解析を用いて末梢血T細胞のレパトアを検討したところ，自己GVHDの発症時には，検討した3例に共通してβ鎖可変領域16陽性細胞のクローン性増殖を示す変化を認めた。以上の結果から，PBSCT後に効率よく自己GVHDを誘導するためには，CD34陽性細胞を移植片として用いることによって調節細胞を取り除く，または前処置にTBIを加えることによって自己調節性の機構を破壊する，などの処置が有効と考えられた。また，自己リンパ球傷害活性は標的細胞上のHLA-DR-CLIP複合体を介して発現すること，何らかの自己抗原を認識する一部のT細胞がクローン性に増殖し，自己GVHDの発症に関与する可能性が示唆された。

難治性の悪性リンパ腫に対しては，化学療法の量を増やすだけではなく，免疫療法などの新しい試みが必要である。本研究の成績は，PBSCT後の自己GVHDの誘導による免疫療法の可能性を明らかにするとともに，自己GVHDの発症を左右する因子と誘導機序の一部を解明した点において，悪性リンパ腫の免疫療法の進歩に寄与するものと考えられ，学位論文に値すると判断する。