

論文内容要旨

論文題目

Effect of NK cells on establishment of stable chimerism in MHC mismatched T cell depleted bone marrow transplantation

責任分野：生命情報内科学講座

氏名： 廣島 由紀

【内容要旨】(1,200字以内)

MHCミスマッチの同種造血幹細胞移植片の拒絶において、T細胞だけでなくNK細胞も関与し、NK除去がT細胞除去移植片の拒絶防止や移植前処置の放射線照射必要量の軽減に有効である。一方で、T細胞除去移植片を用いた骨髄非抑制的骨髄移植での混合キメリズム形成後の細胞動態や、合併症はよく知られていない。それ故に、この研究ではホストNK細胞の除去が生着の誘導や、恒常的な混合キメリズムの誘導にどのような影響を与えるかについて調査した。

方法としては、抗アジアロGM1抗体によるNK細胞除去と低容量放射線照射を用いた前処置の効果の検討を行った。その後、レシピエントマウス(BALB/c)に、C57BL/6のT細胞除去骨髄移植片の移植を行い、混合キメラ確立までの細胞動態を追い、更に、混合キメラが定常状態に達した個体について、ホスト由来、ドナー由来T細胞、NK細胞のドナー、ホストへの反応性を検討した。

抗アジアロGM1抗体によるNK細胞除去と低容量放射線照射を用いた前処置は移植初期での移入アロ細胞の減少を抑制することができ、抗アジアロGM1抗体非投与群と比べT細胞除去移植片を用いた骨髄移植において高い生着率を可能とした。

この前処置を用いた移植個体では、T細胞のドナー・ホスト混合キメリズムが長期間保たれ、MLRアッセイでホストCD4 T細胞がホストAPCに対して応答を示した。

混合キメラ個体で、移植初期の段階でドナーNKの割合が著しく増加し、定常状態のキメラ個体でのアッセイでは、ドナーNK細胞はホストB細胞移入時に殺細胞効果を示した。

混合キメラ個体を長期にフォローすると、肝臓・腎臓の自己免疫様所見を示し、ホスト由来CD4 T細胞やドナー由来NKが移植後個体での自己免疫様の病態に関与する可能性が示された。


平成 19 年 1 月 31 日


山形大学大学院医学系研究科長 殿


学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 廣島 由紀

論文題目： Effect of NK cells on Establishment of Stable Chimerism in MHC-mismatched T cell-depleted Bone Marrow Transplantation

審査委員：主審査委員 浅尾 裕信 

副審査委員 萩原 利孝 

副審査委員 富田 真幸 

審査終了日：平成 19 年 1 月 17 日

【 論文審査結果要旨 】

同種造血幹細胞移植では、MHC一致ドナーが得にくいことや強い前処置に耐えられない高齢者や臓器障害患者への移植が問題となっている。そこで、強い前処置を必要としない、低容量放射線を用いた骨髄非破壊的移植法が注目されている。ところで、MHC不一致ドナーの骨髄移植の際、ホストNK細胞が移植細胞に対する拒絶反応に関わっていることが知られている。さらにマウスの実験から、骨髄非破壊的前処置ホストからNK細胞を除去することにより、MHC不一致ドナーによる移植が成立することも報告されている。

本研究では5グレイ放射線照射による骨髄非破壊的前処置および抗アジアロGM1抗体投与によるNK細胞除去ホスト（BALB/cマウス）に対して、MHC不一致ドナー由来T細胞除去骨髄（C57BL/6マウス）を移植した。移植後、混合キメリズム成立課程におけるホストおよびドナーの細胞動態について解析し、以下の結果を得た。

- 1) 初めにこの条件下において、ホストNK細胞はほぼ完全に除去されていることが確認された。
- 2) 各種細胞動態を解析した結果、B細胞と骨髄球系細胞は移植後3週間でドナー細胞に置換された。ホストNK細胞とCD11陽性樹状細胞は移植後一過性に増加したが、3週後にはドナー細胞に置換された。これに対し、ホストCD4陽性T細胞とCD8陽性T細胞は4ヶ月以上に渡り混合キメリズムを形成していた。
- 3) 長期移植成立後の組織を解析した結果、肝臓グリソン鞘へのリンパ球浸潤や、腎臓糸球体への免疫グロブリンや補体の沈着がみられた。
- 4) 長期移植成立時のドナーNK細胞、ドナーおよびホストCD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞の反応性を調べた結果、ドナーNK細胞はホストB細胞に対してキラー活性を示した。ドナーおよびホストCD8陽性T細胞、ドナーCD4陽性T細胞はそれぞれ寛容が成立していたのに対し、ホストCD4陽性T細胞はホスト細胞に対して反応性を有し、肝臓や腎臓で認められた自己免疫様病態の原因となっている可能性が示された。

これらの結果から、骨髄非破壊的前処置に対する造血幹細胞移植時の詳細な細胞動態が明らかになった。さらに、混合キメリズム成立後の自己免疫病様の病態においてホストCD4陽性T細胞が、GVH反応においてはドナーNK細胞が関わっている可能性を示したことは非常に意義のある研究である。実験は詳細かつ正確に行われており、統計処理の方法なども信頼できるデータである。関連する事項についての質疑応答も的確であり、学位審査委員会は本研究が博士（医学）の授与に値するものであると判定した。

(1, 200字以内)