

Title	The efficacy of syngeneic bone marrow transplantation for severe graft-versus-host disease
Author(s)	谷口, 裕紀
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/46284
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	谷口裕紀
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 20107 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科分子病態医学専攻
学位論文名	The efficacy of syngeneic bone marrow transplantation for severe graft-versus host disease (重症 GVHD に対する同系骨髄移植の有用性)
論文審査委員	(主査) 教授 川瀬 一郎 (副査) 教授 金倉 謙 教授 白倉 良太

論文内容の要旨

[目的]

免疫抑制剤の進歩にも関わらず、移植片対宿主病 (GVHD) は現在でも同種骨髄移植後の重篤な合併症のひとつである。GVHD はドナー由来のリンパ球がレシピエントとのメジャーまたはマイナーの組織適合抗原の違いを認識してレシピエントの臓器を攻撃する現象である。一方、膠原病は病的な自己反応性のリンパ球が自己の臓器を攻撃することによって起こる。リンパ球の由来が違うが、自己反応性のリンパ球によって引き起こされるといふ点からみると GVHD と膠原病は類似していると考えられる。マウスモデルにおいて膠原病は同系骨髄移植にて治癒することが証明されていることから、GVHD に対しても同系骨髄移植が有効である可能性がある。実際我々は臨床において GVHD に対して自家末梢血幹細胞移植 (autoPBSCT) が有効であった症例を報告した。今回我々はマウスモデルにおいて GVHD に対する同系骨髄移植の有効性を検討した。

[方法ならびに成績]

まず致死的な GVHD のマウスモデルを作成した。レシピエントを B6C3F1 (H-2^{b/k})、ドナーを BDF1 (H-2^{b/d}) として MHC 半合致の系で骨髄移植を行った。前処置は全身放射線照射 (TBI) 8.5 Gy とし、骨髄細胞 1×10^7 、脾臓細胞 3×10^7 を移植した。GVHD の客観的評価として、5つの項目 (体重、毛並み、皮膚の状態、姿勢、活動性) についてそれぞれ程度によって数値化し、それらを合計した GVHD スコアを用いた。この系では移植 1 週間後から臨床的 GVHD が出現し、3 週後から死亡し始め、長期生存は約 20% であった。この GVHD マウスに対して、day14 に同系ドナーから骨髄移植を行った。同系ドナーの生着のためには前処置が必要であるが、一方 GVHD マウスは臓器障害があるため過度の前処置には耐えられないと考えられた。このため前処置 TBI を 3 Gy、4 Gy、5 Gy に振って同系移植を行った。TBI 3 Gy ではコントロール (GVHD マウス) に比して GVHD スコア、生存率の改善はみられなかった。TBI 4 Gy では 8 匹中 6 匹が長期生存し、GVHD も改善した。GVHD スコア、生存率共にコントロールに比して有意であった。TBI 5 Gy では同系移植後 day9 以内に全例死亡した。TBI による毒性と考えられた。次に同系移植後 day7、14 にフローサイトメトリーにて末梢血の CD3 (+) 細胞分画のキメリズムを解析した。TBI 3 Gy では B6C3F1 type (同系ドナー由来) が同系移植後 day7 で $47.2 \pm 20\%$ で、day14 では 100% であった。一方 TBI 4

Gyでは day7 で 100% B6C3F1 type となった。TBI 3 Gy では GVHD を起こしている BDF1 由来のリンパ球が同系移植後 day7 で残っており、これが GVHD を改善できない原因と考えられた。

[総括]

今回我々は MHC 半合致の骨髄移植後の重症 GVHD に対して、レシピエントと同系のドナーからの骨髄移植を行うことによって GVHD を沈静化させ生存率を改善させることに成功した。同系移植にて GVHD を改善させるためには、早急に GVHD を起こしているリンパ球を駆逐し、同系ドナータイプによる完全キメラにする必要があった。また過量の前処置では臓器障害のために毒性が強くなることが分かった。我々の系においてこれらの条件を満たす同系移植の前処置としては TBI 4 Gy が最適であった。実際の臨床では同系ドナーのいる患者は少ないので、autoPBSCT を用いることとなる。その場合、我々や Orchard の報告のように、移植片対白血病効果の消失や幹細胞への腫瘍細胞の混入などによる白血病の再発が問題となる。しかしながら重症 GVHD は患者の QOL を著しく低下させ、短期間に致命的となる可能性が高いが、白血病再発は比較的時間に余裕がある。また autoPBSCT にて GVHD を沈静化し、その後再発するまでの間にもう一度同種移植を計画することも可能である。したがって再発のリスクはあるものの生命予後を延長させる可能性があることから、難治性で重症の GVHD は autoPBSCT の良い適応疾患の 1 つと考えられる。

論文審査の結果の要旨

Graft-versus-host disease (GVHD) は同種骨髄移植後の合併症のひとつであり、特に重症の GVHD は予後不良である。その重症 GVHD に対して、マウスモデルにおいて同系骨髄移植の有用性を検討した。まず長期生存率が 20% の GVHD マウスを作成した。その GVHD マウスに対して、適量の放射線 (4 Gy) を前処置として同系骨髄移植を行うことによって、GVHD、生存率ともに改善することに成功した。GVHD の改善のためには、GVHD ドナーのリンパ球を駆逐し、早期に同系ドナーによる完全キメラを達成する必要があることが分かった。臨床においても、重症 GVHD に対して自家末梢血幹細胞移植を行い、白血病の再発は起きたものの、GVHD を沈静化し生存期間を延長させることができた。臨床への応用が可能な内容であり、学位の授与に値すると考えられる。