

Title	Graft-versus-host disease develops in mice transplanted with lymphocyte-depleted bone marrow cells from signal-transducing adaptor protein-2 transgenic mice
Author(s)	西東, 秀晃
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/85262
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	西東 秀晃
論文題名 Title	Graft-versus-host disease develops in mice transplanted with lymphocyte-depleted bone marrow cells from signal-transducing adaptor protein-2 transgenic mice (リンパ球除去骨髄移植でのSignal-transducing adaptor protein-2の過剰発現は移植片対宿主病を発症させる)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
移植片対宿主病 (GVHD) は同種造血幹細胞移植において重要な合併症である。免疫抑制剤の開発によりGVHDを発症する患者は減少したが、それでも非再発死亡における主要な原因となっている。GVHDの発症を抑えるためにT細胞B細胞除去骨髄移植も行われているが、少なくはない患者がGVHDを発症しており、移植片に含まれるリンパ球だけでなく、生着した造血幹細胞・前駆細胞由来のリンパ球がGVHDの発症に関わっていると考えられている。これまで我々はリンパ球の分化や機能におけるsignal-transducing adaptor protein (STAP)-2の役割を報告しており、今回我々はGVHDの発症にSTAP-2が与える影響を明らかにすることを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
一般に野生型C57/BL6 (B6) からリンパ球除去骨髄をBALB/cに投与した場合、GVHDは起こらないとされている。野生型B6、STAP-2欠損B6またはSTAP-2過剰発現 (Tg) B6からリンパ球除去骨髄をBALB/cに移植した。しかし、野生型移植マウスと比べ、STAP-2 Tg移植マウスでは重度のGVHDを発症し生存期間の短縮を認めた。一方、STAP-2欠損移植マウスではGVHDは発症しなかった。STAP-2 Tg移植マウスにおいて大腸でGVHDと考えられる炎症所見を認め、胸腺の萎縮を認めた。さらにSTAP-2 Tg移植マウスで制御性T細胞の減少を認め、GVHDの発症に関与しているものと考えられた。 日常臨床における自家移植においてもGVHD様の症状を呈することが知られており、STAP-2が関与している可能性を考え、syngeneicにおける移植を行った。STAP-2 Tg B6のリンパ球除去骨髄を野生型B6に移植したところ軽度のGVHDを認め、大腸の炎症・胸腺の萎縮を認め、制御性T細胞の減少を認めた。	
〔総括(Conclusion)〕	
STAP-2の過剰発現が生着した造血前駆細胞に由来するGVHDの発症に関与することを明らかにした。 STAP-2による制御性T細胞の減少が発症に関与している可能性が考えられる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 西東 秀晃			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	保 仙 通 毅
	副 査	大阪大学教授	熊 本 淳
	副 査	大阪大学教授	緒 阪 善 隆

論文審査の結果の要旨

骨髄移植は難治性の血液疾患を治癒させる重要な治療だが、合併症としてgraft-versus-host disease (GVHD) が問題となっている。

Signal-transducing adaptor protein-2 (STAP-2)は申請者らが同定し、継続的に研究を行ってきた新規アダプター蛋白であり、本研究ではSTAP-2過剰発現マウス、STAP-2欠損マウスを用いて、GVHDの発症に与える影響を調べた。

マウスにおいてallogeneic移植であってもT細胞B細胞除去骨髄のみではGVHDは起こらず、成熟リンパ球を投与することによりGVHDが惹起されると考えられているが、申請者らはSTAP-2 Tgマウスをドナーとした場合、T細胞B細胞除去骨髄のみの移植でもGVHDを認め、制御性T細胞が減少していることを見出した。さらにsyngeneic移植を行ったところ、allogeneic移植同様にSTAP-2 Tgマウスをドナーとした場合にGVHDを認め、制御性T細胞が減少していることを見出した。

これらはSTAP-2が制御性T細胞の増殖を抑制し、GVHDを惹起させることを示した研究であり、今後の医学研究の発展に寄与すると考えられるため、博士(医学)の学位授与に値する。