

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 705 号	学位申請者	山筋 好子
審査委員	主査	岡本 康裕	学位
	副査	石塚 賢治	副査
	副査	井上 博雅	副査
			博士 (医学)
			山下 勝
			吉満 誠

### Prevention of non-infectious pulmonary complications after intra-bone marrow stem cell transplantation in mice

(マウスモデルにおいて骨髄内骨髄移植は移植後肺合併症の発症を予防する)

移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease: GVHD) は同種造血幹細胞移植 (stem cell transplantation: SCT) において供血者 (ドナー) の移植片中の免疫細胞が宿主 (レシピエント) の臓器を攻撃する病態の総称であり、SCT における原疾患以外の克服すべき重要な移植後死亡原因のひとつである。その中でも移植後肺 GVHD と考えられる、特発性肺炎症候群 (idiopathic pneumonia syndrome: IPS) や閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans syndrome: BOS) などの非感染性移植後肺合併症は、SCT の進歩にも関わらず依然、予後不良である。移植後肺合併症の発症メカニズムについて、肺組織における同種免疫反応が中心的な役割を果たしているという報告があるものの、詳細には解明されていない。

日常診療で施行されている静脈内骨髄移植 intravenous (IV)-SCT (以下 IV-SCT) では、大量のドナー細胞は肺を含めた末梢臓器でトラップされ、骨髄ニッチに到達するのは 10% 未満とされている。一方、ドナー細胞を直接骨髄内に輸注する骨髄内骨髄移植 intra-bone marrow (IBM)-SCT (以下 IBM-SCT) では、マウスモデルでの実験や臨床試験などで生着率の向上や、GVHD 発症率の低下が報告されている。これらのことから、学位申請者らは「移植後肺障害の発症病態が、輸注ドナー細胞の多くが肺にトラップされて局所での同種免疫反応が増強されることによる」と仮説をたて、IBM-SCT が IV-SCT と比較して、移植後肺合併症の発症を予防できるかについて、マウスモデルを用いた SCT の実験を行い、仮説の検証とその具体的なメカニズムの解明を行うことを目的とし検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) IBM-SCT は IV-SCT に比べて複数のマウスモデルにおいて GVHD、移植後肺合併症を軽減した。
- 2) IV-SCT では早期に、大量のドナー細胞が肺に到達する一方、IBM-SCT では肺へのドナー細胞の流入が少なかった。
- 3) IV-SCT は IBM-SCT に比べて同種、自家移植ともに肺の MCP-1 発現が高かった。
- 4) ドナー細胞の肺への集積は移植後 1 時間をピークに一旦減少するが、その後、IV-SCT では同種移植だけではなく自家移植でも再び上昇がみられたことから、移植後早期ではドナー細胞の肺への集積は投与経路に依存していた。
- 5) 移植後後期においても、IV-SCT では肺内ドナー細胞数は IBM-SCT に比べ、有意に増加した。

本研究では移植後早期に大量のドナー T 細胞が肺への流入が起こることにより、ケモカインの一つである MCP-1 が肺胞上皮で増強し、さらにドナー細胞の再流入と同種免疫反応の増強が起こる結果、移植後非感染性肺合併症が増悪することが示唆され、IBM-SCT は移植後非感染性肺合併症の抑制が期待される移植方法である可能性が示唆された点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。