

# 学 位 論 文 の 要 旨

所 属	三重大学医学部（小児科学）	氏 名	荒木 まり子
-----	---------------	-----	--------

主論文の題名

Prediction of Reactivity to Noninherited Maternal Antigen in MHC-Mismatched, Minor Histocompatibility Antigen-Matched Stem Cell Transplantation in a Mouse Model

主論文の要旨

胎児期の母児間の相互作用により児の造血細胞中に母由来抗原のマイクロキメリズム（maternal microchimerism:以下MMC）が成立し、この抗原に対して免疫学的寛容が成立すると言われる。この現象を利用し、非遺伝母由来抗原（Noninherited maternal antigen;以下NIMA）不一致であっても移植ドナーとなり得ることから、実際の臨床に応用されている。しかし、NIMA不一致移植を行った場合、全くGVHDを発症しない例から重度のGVHDを来す例など、必ずしも一律には応用出来ないのが現状である。本研究はNIMAマウスモデルを用いてNIMA不一致移植におけるGVHD予測についての研究を行った。

NIMAの対象となる抗原は主要組織適合抗原（Major histocompatibility antigen;以下MHC Ag）とマイナー組織抗原（Minor histocompatibility antigen;以下MiHA）に分けられるが、本研究ではNIMA効果の解析を主にMiHAを除外したMHC（マウスではH-2）に対するモデルで設定した。B10 congenicマウスを交配してH-2のbあるいはdがNIMAとなるように作成した。このモデルではNIMA抗原の対象となるのはMHCであるH-2のみであり、MiHAの影響は受けない。準致死量の放射線(550cGy)をあてたレシピエントマウスに同種マウスの脾細胞を腹腔内注入することによりGVHDが誘導される。NIMA-exposedマウスとNIMA-nonexposedマウスの脾細胞を用いてGVHDを誘導し比較したが、生存率に有意差は認められなかった。そのため、リンパ球混合反応（Mixed lymphocyte reaction;以下MLR）を用いてNIMAに対する反応性を低反応群（Low responder;LR群）と高反応群（High responder;HR群）に分けたところ、GVHD誘導に明らかな違いがみられた。LR群ではHR群に比べ、有意にGVHD誘導が軽度で死亡率が低かった。Nested PCR法にて各群のMMCの発現を比較したところ、LR群で有意に高値であった。これはMMC発現の程度がNIMAのトレランスに関与することを示唆した。更にRegulatory T細胞の関与を証明するためにFoxp3の発現を解析したところ、LR群はHR群に比べ、有意にFoxp3発現が上昇していた。しかも、Foxp3はCD4+CD25+T細胞分画からの発現であり、NIMAのトレランス効果はRegulatory T細胞によることが示唆された。また、in vitroにおいて移植前でのNIMAのトレランス効果を評価するために各群の単核球のNIMA抗原に対するIFN-g産生能を改変ELISPOT（MLR-ELISPOT）法を用いて測定した。LR群はHR群に比べ、有意にIFN-gスポットは少なく、トレランス効果を予測しうることがわかった。

以上の結果より、NIMA不一致移植でのGVHDの予測はドナー選択の面からもより安全性の高い移植医療に貢献することが期待される。

（注） 2， 0 0 0 字以内にまとめて記入すること。