

氏名	まる や えつ こ 丸 屋 悦 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1736 号
学位授与の日付	平 成 13 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Evidence that CD31, CD49b, and CD62L are immunodominant minor histocompatibility antigens in HLA identical sibling bone marrow transplants. (HLA 一致同胞間骨髄移植後 GVHD におけるマイナー組織適合性抗原としての CD31, CD49b, CD62L の多型性の関与)
論文調査委員	(主 査) 教 授 内 山 卓 教 授 中 畑 龍 俊 教 授 伊 藤 和 彦

### 論 文 内 容 の 要 旨

本研究はマイナー抗原を検索・同定し、骨髄移植後 GVHD (Graft-versus-host disease) の予防と Graft versus Tumor 効果の意図的発現による腫瘍のアロ細胞免疫療法へ寄与することを目的とした。

近年、骨髄移植が血液腫瘍疾患の有力な根治療法であることは周知のこととなった。この療法に伴う致命的な副作用として GVHD があげられる。GVHD は主要組織適合性抗原である HLA の不適合性が主因であるとされてきた。しかし HLA が一致した同胞間骨髄移植においても、致命的な GVHD が起こる。この原因となる抗原をマイナー組織適合性抗原 (マイナー抗原, minor histocompatibility antigens) としている。

GVH 反応の標的となる血管内皮や、血液細胞に発現される 14 種の接着分子 (CD 2, CD28, CD31, CD34, CD36, CD42, CD44, CD48, CD49b, CD54, CD62L, CD86, CD102, CD106) の多型性を各エクソンごとに PCR-LIS-SSCP 法を用いスクリーニングした。6 種の分子 (CD 2, CD31, CD42, CD49b, CD54, CD62L) に多型性が検出された。これらの多型性を健康人 (209 人) と 28 家系につき調べ、頻度およびメンデルの法則に矛盾のない対立遺伝子産物であることを確認した。

118 例の HLA 一致同胞間骨髄移植のペアで、これら接着分子の多型性を検出し、GVH 方向の適合性を調べた。ドナーがある多型 (a) のホモ接合でレシピエントがその対立遺伝子産物 (b) のホモまたはヘテロ接合 (a/b) の場合、GVH 方向の不適合とし、その他の組み合わせは適合とした。

マイナー抗原の大きな特徴のひとつは HLA 拘束性である。マイナー抗原は HLA 分子の溝に提示され、TCR により認識され、cytotoxic T cell (CTL) が誘導される。この CTL によりホストが攻撃され、GVHD が発症する。したがって、マイナー抗原の不適合性が不適合として作用するのは、このマイナー抗原を提示できる HLA を移植ペアが保有している場合である (HLA 拘束性)。HLA は抗原ごとに提示できるペプチドに特異的なアミノ酸がある。このペプチドモチーフの類似性により 90% 以上の HLA 抗原は 4 種の HLA superfamily (SF; HLA-A2 like, A3 like, B7 like, B44 like) に分類される。マイナー抗原の HLA 拘束性を検討するため、移植ペアの HLA を SF ごとに分類した。どの SF にも属さない HLA はその他の HLA とした。

移植ペアの接着分子多型の適合性と急性 GVHD 発症との相関を HLA SF ごとに調べた。統計学的処理は direct count method, Fisher's exact test を用い、P 値は corrected P (Pc) を求め評価した。

CD31 (codon 563/670) の不適合性と急性 GVHD の発症は HLA-B44 like SF を保有するペアで有意な相関が見られた (Pc=0.018)。また HLA-A3 like SF に属する移植ペアで CD62L の不適合性と急性 GVHD の発症に有意な相関が見られた (Pc=0.03)。

以上の研究は immunodominant なマイナー抗原の同定とその臨床的意義について検討した点に特徴があり、血液腫瘍疾患の造血幹細胞移植療法と将来の腫瘍に対するアロ細胞免疫療法に寄与するところが大きい。

## 論文審査の結果の要旨

血液腫瘍疾患の有力な根治療法である造血幹細胞移植に伴う致命的な副作用として Graft-versus-host disease (GVHD) がある。GVHD は主要組織適合性抗原 (HLA) の不適合性が主因とされてきたが、HLA が一致した同胞間造血幹細胞移植においても重篤な GVHD が起こっている。この原因となる抗原をマイナー組織適合性抗原と呼んでいる。

本学位申請者らは HLA の一致した骨髄移植において GVHD の原因となるマイナー組織適合性抗原を検索した。マイナー組織適合性抗原を探すために、GVHD 発症時に標的となる血管内皮や血液細胞に発現される14種の接着分子の多型性を調べ、7種の分子 (CD 2, CD31, CD42, CD49b, CD54, CD62L, CD102) に多型性を検出した。

HLA 一致同胞間骨髄移植, 118ペアの接着分子の多型性を検出し、その GVH 方向の適合性を調べた。移植ペアの HLA 抗原をペプチドモチーフの類似性により4種の HLA superfamily (SF; HLA-2 like, A3 like, B7 like, B44 like) に分類した。接着分子の適合性と急性 GVHD 発症との相関を HLA SF ごとに調べた。HLA-B44 like SF を保有するペアで、CD31 (codon 563 / 670) の不適合性と急性 GVHD の発症に有意な相関が見られた ( $P_{corrected} = 0.018$ )。また HLA-A3 like SF を保有するペアで、CD62L の不適合性と急性 GVHD の発症に有意な相関が見られた ( $P_{corrected} = 0.03$ )。

以上の研究は免疫学的に重要なマイナー組織適合性抗原の同定とその臨床意義の解明に貢献し、血液腫瘍疾患の造血幹細胞移植療法および腫瘍に対するアロ細胞免疫療法に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与者申請者は平成12年12月25日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。