

胸腺移植併用による次世代の骨髄移植法の開発

-T細胞の分化増殖・制御に向けて-

保坂直樹 関西医科大学 病理学第一講座

骨髄移植法(BMT)は、モデルマウスの研究から白血病、免疫不全症のみならず自己免疫疾患や代謝性疾患等多種の疾患にも有効であることが示唆されつつある。しかし、移植の条件や疾患によっては、生着不全、再発、あるいは移植片対宿主病(GVHD)を起こす。演者は、通常のBMTでは困難な条件や疾患に対しても、胸腺移植(thymus transplantation, TT)を併用したBMTを行なうと、T細胞機能が増強し、治療が可能になることを見いだした。

1、胸腺機能の低下した老齢化宿主に対して

老齢(>7 months old)の雌MRL/+マウスへ胎生期のTT(Fetal TT, FTT)を併用したBMTを行なうと、生着及び生存率の改善を認め、加齢に伴って発症する自己免疫性膵炎が治療できることを見いだした(Proc Natl Acad Sci 1996;93:8558)。

2、BMT抵抗性MRL/lprマウスに対して

Fas遺伝子の欠失のため、放射線照射によるapoptosis誘導能が低下し、従来のBMT治療に抵抗性のMRL/lprマウスに、同じdonorからの成体期TT(Adult TT, ATT)を併用したBMTを行なうと、生着率及び生存率が向上し、全身性の自己免疫疾患が治療できることを発見した(Clin Exp Immunol 2007; 47: 555)。

3、超致死量放射線照射宿主に対して

超致死量の放射線を照射したマウスに、FTT, ATT, あるいは新生仔期TT(Newborn TT, NTT)と同時期の造血幹細胞を移植すると、NTTと造血幹細胞を移植したものが最も長期に生存した。生存したマウスでは腸管傷害も改善された。その機構の一つに、NTTの高IL-7産生が関与していたものと考えられる(Bone Marrow Transplant, 2008; 41: 659)。

4、低放射線照射或は低骨髄細胞数下の条件において

両条件下においても、ATTを併用した骨髄内骨髄移植法(IBM-BMT)を行うと、生着率及び生存率が改善された。ドナーリンパ球輸注法(DLI)に比較し、制御性T細胞が誘導され、軽度のGVHDしか観察されなかった(Bone Marrow Transplant 2009; 43: 829)。

5、担癌宿主に対して

担癌宿主に対してATTを併用したIBM-BMT法を行うと、非併用群に比較して強い抗腫瘍(GVT)効果が得られた。その効果はDLI併用と同等であったが、GVHDは軽度であった。また、非併用群に比較し、腫瘍内に多数のドナー由来のT細胞が認められた(Immunology 2009;126:552)。

6、第3者からの胸腺移植

ヒトの場合、常に同じドナーから移植可能な胸腺が入手できるとは限らない。従って第3者からのFTTを併用したIBM-BMTを胸腺を欠いたnudeマウスに行なったところ、免疫寛容が誘導されることが判明した。同方法を胸腺機能の低下した老齢化促進SAMP1マウス(>4 months old)に行なうと、免疫機能が改善し、長期に生存した(Transplantation 2008;85:1151)。

7、ドナー骨髄細胞由来の胸腺上皮細胞(TEC)の存在

MRL/lprマウスにおいて、GFP-B6マウスをドナーとしたIBM-BMT法を行なうと、GFP陽性の髄質及び皮質のTECが誘導された。この結果は、骨髄細胞中にTECの前駆細胞が存在する事を示唆している(J Autoimmun 2008;31:408)。

まとめ: TTを併用したBMTは、従来のBMTより、種々の点で有用であることが示唆された。今後は、胸腺の再生と、さらに疾患に適したT細胞の分化・制御を目指したい。

