

学位授与番号	甲第 1831 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 22 日
氏 名	高松 博幸
学位論文題目	Specific antibodies to moesin, a membrane-cytoskeleton linker protein, are frequently detected in patients with acquired aplastic anemia (細胞膜 - 細胞骨格リンカータンパク質のモエシンに対する抗体は後天性再生不良性貧血患者において高頻度に検出される)
論文審査委員	主 査 教 授 小泉 晶一 副 査 教 授 金子 周一 山岸 正和

内容の要旨及び審査の結果の要旨

後天性再生不良性貧血（再不貧）では、約 70%の症例において免疫抑制療法が奏効することから、造血前駆細胞に対する免疫的な攻撃が存在すると推定されている。しかし、その標的抗原はいまだに同定されていない。再不貧の病態を形成するのは主として T リンパ球であるが、T 細胞が認識する抗原蛋白に対して同時に抗体が産生されている可能性がある。そこで、再不貧における新規自己抗体を同定するために、白血病細胞株 UT-7 由来の蛋白を抗原とした免疫プロットにより再不貧患者血清をスクリーニングした。結果は以下のように要約される。

1. UT-7 ライセートを用いた免疫プロット法により、一部の再不貧患者血清中に 80kDa 蛋白に対する抗体が存在することが示された。
2. この 80kDa 蛋白を同定するため、UT-7 から分泌されるエクソゾーム由来の蛋白を、質量分析を用いて解析したところ、80kDa 蛋白はモエシンであることが判明した。
3. 組換えモエシンを用いた ELISA を作製し 67 人の再不貧患者血清を調べたところ、25 人(37%)において高力価の抗モエシン抗体が検出された。また、発作性夜間血色素尿症(PNH)型血球陽性再不貧患者 43 人と PNH 型血球陰性再不貧患者 24 人のそれぞれの抗体保有率は 47%、21%であり、PNH 型血球陽性患者で有意に高頻度に抗モエシン抗体が検出された ($P=0.03$)。
4. モエシンの分泌が他の未分化骨髄細胞にも起こっているか否かを検討したところ、K562、OUN-1、NB4 などの骨髄系白血病細胞株と、健常者由来 CD34⁺細胞の各培養上清にモエシンが検出された。
5. 再不貧における免疫病態のマーカーとしてこれまでに我々が同定した抗 DRS-1 抗体、PNH 型血球と、今回同定した抗モエシン抗体の少なくとも一つを認めた再不貧患者では 26 例中 22 例(85%)が免疫抑制療法に反応して改善したのに対し、いずれも認めない再不貧患者 2 例では免疫抑制療法が無効であった。

以上の所見から、再不貧患者では造血細胞由来のモエシンに対する B 細胞の反応が高頻度に起こっており、抗モエシン抗体、抗 DRS-1 抗体、PNH 型血球の検出を組み合わせることによって、免疫病態が関与する再不貧を診断できる可能性が示唆された。また、今回同定したモエシンは、細胞から分泌されるエクソゾームを用いた免疫プロットと質量分析を組み合わせることにより同定された世界で初めての自己抗原であり、同様の方法により今後新たな自己抗体が同定されることも期待される。

本研究は再不貧の病態に関与する新規自己抗体を新しい手法を用いて同定した貴重な研究であることから学位授与に値すると判断された。