

学位授与番号	医博乙第1548号		
学位授与年月日	平成14年2月6日		
氏名	近藤 恭夫		
学位論文題目	Identification of T-cell clones showing expansion associated with graft-vs-leukemia effect on chronic myelogenous leukemia in vivo and in vitro (移植片対白血病効果発現時に慢性骨髄性白血病を認識して増殖するT細胞クローンの患者生体内および試験管内での同定)		
論文審査委員	主査	教授	小泉 晶 一
	副査	教授	小林 健 一
		教授	馬 淵 宏

内容の要旨及び審査の結果の要旨

同種骨髄移植後の慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia; CML)再発の多くは、移植ドナーから採取した大量のリンパ球を輸注 (donor leukocyte infusion: DLI)するだけで寛解に導入される。このようなドナーのリンパ球による抗白血病 (graft-versus-leukemia: GVL)効果は、輸注したドナー由来の T 細胞によってもたらされると考えられているが、その T 細胞の実体や標的抗原などは不明である。GVL 効果の発現時には、白血病細胞上の抗原を認識する一部の抗原特異的 T 細胞がクローン性に増殖することが予想される。そこで GVL 効果担当 T 細胞を検出するために、CML 慢性期再発後 DLI にて寛解が得られた 2 例を対象として、24 種類の T 細胞レセプターβ鎖によって規程される T 細胞ファミリー内のクローン性 T 細胞増殖を鋭敏に検出する CDR3 size spectratyping 法を用いて末梢血を経時的に解析した。結果は次のように要約される。

1. DLI 後 3~4 ヶ月目の GVL 効果の発現時期に一致して、一部の T 細胞ファミリー (症例 1, BV21; 症例 2, BV16)中に T 細胞のクローン性増殖が一過性に認められた。
2. 症例 2 でみられた BV16 陽性 T 細胞のクローン性増殖は、GVL 効果発現前の骨髄や、慢性移植片対宿主病におかされた口腔粘膜組織中にも検出された。
3. 末梢血で一過性に検出された BV16 陽性 T 細胞クローンと口腔粘膜組織中の BV16 陽性 T 細胞は、抗原認識に最も重要な T 細胞レセプターの CDR3 領域に類似のアミノ酸配列を有していた。
4. 寛解時の患者骨髄 (ドナー由来)T 細胞を、再発時に保存していた白血病細胞とともに 2 週間培養したところ、*in vivo* で検出された BV16 陽性 T 細胞と同じ CDR3 配列を持つ BV16 陽性 T 細胞の増殖が誘導された。

以上の結果から、CML 再発例に対する DLI 後に末梢血中に一過性に出現する T 細胞クローンは GVL 効果の担当 T 細胞であり、その標的抗原は白血病細胞が発現している同種抗原と考えられた。本研究は、*in vivo* で CML に対して GVL 効果を発揮する T 細胞を初めて同定したものである。同定された T 細胞の標的抗原を今後明らかにすることによって、CML やその他の腫瘍に対する免疫療法への臨床応用が期待されることから、学位に値する貴重な研究であると評価された。