

## 論文審査の結果の要旨

### Acute Graft-Versus-Host Disease of the Kidney in Allogeneic Rat Bone Marrow Transplantation.

ラット同種間骨髄移植における腎臓の急性移植片対宿主病

日本医科大学大学院医学研究科 神経・腎臓・膠原病リウマチ学  
大学院生 肥後 清一郎  
PLOS ONE 2014年掲載

造血幹細胞移植後の大きな副作用の一つとして移植片対宿主病（以下 GVHD）がある。GVHD の主な標的臓器は皮膚、肝臓、消化管であり、腎臓が標的臓器になることは少ないとされてきた。一方臨床的には造血幹細胞移植後に約 70% の頻度で急性腎障害を発症することが知られている。この機序としては、骨髄移植導入の際に用いることの多い薬剤群や放射線照射など多彩な機序により発症することが知られているが、近年は腎臓自体における急性 GVHD の関与を示唆する報告もある。そこで本研究はラットの同種骨髄移植モデルを用いて腎臓において急性 GVHD が存在するか否かを検討し、更にその臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的に解析を行った。

方法としては、全身放射線照射を施行した Lewis rat へ DA rat 由来の骨髄細胞を注射して同種骨髄移植を行うというモデルを作成した（DA-to-Lewis allogeneic BMT rat 群）。その後、免疫抑制剤を使用せずに 28 日目まで体重、身体所見からの GVHD score、末梢血白血球数、BUN、Cr および尿中 N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (u-NAG) を測定した。また、標的臓器である皮膚、肝臓や下部消化管と腎臓の病理像を観察し、腎臓における炎症細胞浸潤を免疫染色により検討した。更に腎臓組織におけるサイトカイン発現も real-time PCR を用いて検討した。尚コントロール群として Lewis rat の骨髄細胞を全身放射線照射後に Lewis rat へ移植した群（n=5）と未治療の Lewis rat 群の 2 群を設定し、比較対照とした。

結果として、骨髄移植後早期より本モデルにおける末梢血は donor 由来の白血球に置換され、移植後 21 日から 28 日にかけて臨床的および病理学的にも皮膚、肝臓、消化管の急性 GVHD を認めた。移植後 28 日目には腎機能障害が確認され、血中 BUN と尿中 NAG の有意な上昇を認めた。腎臓組織所見としては小動脈周囲に炎症細胞浸潤を認め、全身の GVHD が進展するに従って、間質の広範な炎症細胞浸潤、傍尿管毛細血管炎、糸球体炎や動脈内膜炎を認めた。炎症細胞は donor 由来の CD4 陽性 T cell や CD8 陽性 T cell を含む CD3 陽性 T 細胞および CD68 陽性マクロファージであり、尿管上皮には MHC class II の発現増強も認められ、これらは全てヒト腎移植における T 細胞関連型拒絶反応の病理所見に類似していた。また Real-time PCR では移植後 28 日目に、他の臓器における急性 GVHD と同様に、腎臓においても interferon- $\gamma$  と TNF- $\alpha$  の有意な発現上昇を認めた。以上のことから、動物モデルにおいて同種骨髄移植後は腎臓も急性 GVHD の標的臓器となるということが病理学的に初めて明らかとなった。更に u-NAG は腎臓の急性 GVHD の良いマーカーになることも明らかとなった。

学位論文第 2 次審査では結果の解釈、特にクレアチニン濃度の変化に関する解釈やその問題点などについて慎重な質疑がなされた。また今後の研究の発展性などについても深く討論がなされたが、いずれも的確な回答が得られた。以上のことから本論文は学位論文として価値のあるものと認定した。