

α -M a n n a n induces Th17-mediated pulmonary graft-versus-host disease in mice

瓜生, 英尚

<https://hdl.handle.net/2324/1654701>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：瓜生 英尚

論 文 名： α -Mannan induces Th17-mediated pulmonary graft-versus-host disease
in mice

(真菌壁成分 α -マンナンによる肺 GVHD 発症のメカニズムの解明)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

血液悪性疾患の治療手段として、造血幹細胞移植は主要な治療方法の一つである。移植後 GVHD は、幹細胞移植後の治療成績を左右する合併症であるが、その病態の機序はまだ完全には明らかにされていない。我々は、2011 年に腸管細菌叢の変化と移植後 GVHD の推移が強く相関することを報告している (Blood 2011; 120(1):223-31)。Candida 属や Aspergillus 属などの真菌は、健常人の正常粘膜の微生物叢の一部を構成しているが、移植後の免疫抑制状態においては、これらの真菌が重篤な感染症を引き起こすことも知られている。現在まで真菌と GVHD の関連を調べた報告はまだ乏しく、移植前後に行われる予防的抗真菌剤の投与の意義もはっきりとはしていない。今回、我々は真菌壁を構成する多糖類分子である α -mannan もしくは Candida 菌体の投与により移植後 GVHD の増悪がもたらされることを、マウスの骨髄移植モデルを用いて示した。Candida および α -mannan は、主にマクロファージ(M ϕ)に発現する pattern recognition receptor (PRR)である Dectin-2 によって認識されるが、真菌による GVHD の増悪も Dectin-2 を介しており、この経路により Th17 細胞の誘導が促進された。これら Th17 細胞は、骨髄移植後に生じる各臓器の chemokine の発現変化に伴い、主に肺へと遊走し、day14 以後の肺に集中した臓器障害をもたらすことが示された。また Th17 細胞が肺に集積することと同時に、好中球の肺への集積も生じていた。これらの結果から移植後急性期の肺 GVHD においては、既知の Th17 関連疾患である慢性関節リウマチや多発性硬化症などと同様に、Th17 細胞の誘導により、好中球が標的臓器(今回は肺)に集積することで更なる炎症の増悪と組織破壊の進行をもたらすと考えられた。これらの結果はドナーの真菌叢が GVHD に影響を与えうることを示した初の報告であり、この研究により我々は in-vivo で誘導された Th17 による急性肺 GVHD のマウスモデルを確立し、そのメカニズムを解明した。臨床における骨髄移植後の急性肺障害のメカニズムは未だ明らかにされていないが、我々の示した知見がこれらの解明の一助となりうると考えられた。