

学位授与番号：乙 3 1 2 2 号

氏 名：横井 健太郎

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 7 月 8 日

学位論文名：

ムコ多糖症Ⅱ型モデルマウスの骨髄移植におけるキメリズムの与える影響

主論文名：

Effect of donor chimerism to reduce the level of glycosaminoglycans following bone marrow transplantation in a murine model of mucopolysaccharidosis type II.

（ムコ多糖症Ⅱ型モデルマウスの骨髄移植におけるキメリズムの与える影響）

学位審査委員長：教授 相羽恵介

学位審査委員：教授 馬目佳信 教授 松浦知和

# 論 文 要 旨

論文提出者名	横井 健太郎	指導教授名 井田 博幸
<p data-bbox="225 412 448 443">主論文題名</p> <p data-bbox="225 468 1406 555">Effect of donor chimerism to reduce the level of glycosaminoglycans following bone marrow transplantation in a murine model of mucopolysaccharidosis type II</p> <p data-bbox="225 568 1331 607">(ムコ多糖症 II 型モデルマウスの骨髄移植におけるキメリズムの与える影響)</p> <p data-bbox="225 622 1406 768">Kentaro Yokoi, Kazumasa Akiyama, Eiko Kaneshiro, Takashi Higuchi, Yohta Shimada, Hiroshi Kobayashi, Masaharu Akiyama, Makoto Otsu, Hiromitsu Nakauchi, Toya Ohashi, Hiroyuki Ida</p> <p data-bbox="225 781 884 819"><i>J Inherit Metab Dis. 2015 Mar;38(2):333-40.</i></p> <p data-bbox="225 864 1406 1093">【はじめに】ムコ多糖症 (MPS) II 型は X 連鎖劣性遺伝形式のライソゾーム蓄積病で、イズロン酸 2 スルファターゼ (IDS) 活性能の低下が本症の病因である。その結果、グリコサミノグリカン (GAG) が全身性に蓄積し臓器障害をもたらされるが、本疾患での骨髄移植 (BMT) におけるキメリズムと治療効果の関係については解明されていない。</p> <p data-bbox="225 1106 1406 1429">【対象と方法】8 週齢 MPSII 型のモデルマウスに全身放射線照射 (9Gy) を行い、MPSII 型モデルマウス由来の骨髄細胞と野生型マウス由来の骨髄細胞の比率が 25%、50%、75%、100% となるように混合した後、<math>2 \times 10^6</math> 個の骨髄細胞を移植した。BMT 後 8 週と 12 週にフローサイトメトリー法にて生着率を計算した。さらに治療後 12 週に、BMT 群とコントロールマウス群で脳、小脳、心臓、肝、腎、脾における蛍光分析による血清 IDS 活性および GAG の測定、また CT 撮影による骨評価を行った。</p> <p data-bbox="225 1442 1406 1906">【結果および考察】全白血球および各血球系のキメリズムは、移植片の割合と同様の傾向を示した。GAG の減少は肝臓や脾臓では低いキメリズムでも治療効果が十分得られたが、心臓では 75% 以上のキメリズムが必要であった。IDS の改善は GAG の減少と同様の傾向を示した、すなわち肝臓や脾臓では低いキメリズムでも治療効果が十分得られたが心臓では 75% 以上のキメリズムが必要であった。さらに、脳や腎臓では 100% キメリズムであっても有意な GAG の減少は認めず、骨における治療効果も乏しかった。過去に行われた他の LSD モデルマウスの BMT と比較検討した結果、移植片の割合に一致した生着率や臓器特異的に効果を認める傾向は同様であった。しかし、十分な治療効果を得るためには MPSII 型の BMT ではより高いキメリズムが必要であることが明らかにされた。</p> <p data-bbox="225 1919 1406 2049">【結論】MPSII 型の BMT における治療効果はより高いキメリズムが望ましく、低いキメリズムの場合には移植後のドナーリンパ球輸注や酵素補充療法などの追加治療を考慮すべきと考えられた。</p>		