

## 学位論文要旨

研究題目 Early detection of cytomegalovirus-specific cytotoxic T lymphocytes against cytomegalovirus antigenemia in human leukocyte antigen haploidentical hematopoietic stem cell transplantation

(HLA 半合致造血幹細胞移植におけるサイトメガロウイルス抗原陽性血症に対するサイトメガロウイルス特異的 T 細胞の早期同定)

内科学(血液内科) (指導教授 藤盛好啓 )  
氏名 加藤 るり

造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス (CMV) 感染症は予後不良因子である。特に、HLA 半合致造血幹細胞移植では、CMV 抗原陽性血症が高率で発生する。これは、CMV 特異的な T 細胞性免疫の再構築が遅れるためと考えられている。一方で、HLA 半合致移植後の CMV 特異的 T リンパ球 (CMV-CTL) に関する報告は少ない。

我々は、HLA 半合致造血幹細胞移植後の CMV 特異的な免疫の再構築を、蛍光抗体である HLA-A2 拘束性の NLVPMVATV ペプチドドデキストラマーを用いて、フローサイトメトリーで CMV-CTL の数を計測し検討した。

CMV-CTL の再構築の経過と CMV 抗原陽性血症との関連を、HLA-A2 をもつ HLA 半合致血縁ドナーから、初回移植をうけた 15 人の患者で調べた。100 日間の観察期間中に、全員が CMV 抗原陽性となった。うち 7 人は、陰性化し 4 週間以上陰性が継続したため、陰性化群とした。一方、断続的に陽性が続いた 8 人を持続群とし、両群を比較した。

CMV 抗原陽性となった刺激が CMV-CTL の発生を促すと考え、両群の CMV 抗原陽性化後の、CMV 抗原量、CMV-CTL 数、リンパ球、CD4 陽性 T 細胞数、CD8 陽性 T 細胞数を中央値で比較した。CMV 抗原量の最高値は、持続群が 40.5/5 万個 (範囲: 5.3-214)、陰性化群が 14.4/5 万個 (範囲: 2-55.8) であった ( $P=0.09$ )。CMV-CTL 数の最高値は、持続群が 50/ $\mu$ L、陰性化群が 22.15/ $\mu$ L と持続群が有意に高値であった ( $P=0.009$ )。一方で、最高値となった時期は持続群が遅れ (78 日後)、陰性化群が有意に早期 (21 日後) であった ( $P=0.009$ )。リンパ球数の回復は両群間に差はなかった。しかし、CMV 抗原血症陽性となった 6 週後の CMV-CTL 数は、陰性化群が 27.79/ $\mu$ L (範囲: 24.87-35.58) であり、持続群の 6.16/ $\mu$ L (範囲: 1.61-14.86) に比較し有意に高値であった ( $P=0.036$ )。

これらから、CMV 抗原陽性血症となつてから、早期にサイトメガロウイルス特異的な T 細胞が増加することが、CMV 抗原血症の陰性化に関わっていると推測された。

このように、CMV-CTL のフローサイトメトリーによる解析は、HLA 半合致造血幹細胞移植後の CMV 特異的リンパ球の変動、回復を評価するのに非常に有用であった。