



Title	NF- κ B阻害剤DHMEQはHMGB1を抑制することによりマウス脾臓移植後早期グラフト傷害を抑制する〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	藏谷, 大輔
Description	配架番号 : 2185
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11955号
Issue Date	2015-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59969
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Daisuke_Kuraya_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 藏谷 大輔

	主査	教 授	坂本	直哉
審査担当者	副査	教 授	清野	研一郎
	副査	准教授	北村	秀光
	副査	准教授	森松	組子

学 位 論 文 題 名

NF- κ B 阻害剤 DHMEQ は HMGB1 を抑制することによりマウス膵島移植後
早期グラフト傷害を抑制する
(DHMEQ, a NF- κ B inhibitor, prevents early islet graft damage
by suppressing HMGB1 in murine pancreatic islet transplantation)

マウスの同種同系門脈内膵島移植モデルにおいて、糖尿病化したレシピエントに 175 個の膵島を移植した後、NF- κ B 阻害剤 DHMEQ を投与した群では、対照群と比較して有意に血糖正常化率が改善した。移植後 14 日目の IPGTT では、DHMEQ 投与により膵島機能が改善した。移植 12 時間後のレシピエント肝内の炎症性サイトカイン mRNA 発現量は、DHMEQ 投与群で有意に抑制された。移植 12 時間後の血清 HMGB1 濃度の上昇は DHMEQ 投与群で有意に抑制された。その機序の検討として、膵島とマクロファージの共培養モデルにおいて、DHMEQ が HMGB1 によって刺激されたマクロファージによる膵島の傷害と、培養上清中の HMGB1 濃度上昇を抑制することを示した。これらの結果は、NF- κ B 阻害剤 DHMEQ が、HMGB1 によって引き起こされるマクロファージの活性化を制御することにより、門脈内膵島移植で生じる傷害から膵島を保護することで、より多くの膵島グラフトが生着し、血糖正常化率を改善することを示唆している。

審査にあたり、まず副査の清野教授から、①DHMEQ と他の NF- κ B 阻害薬との違い、②生体に投与できる理由、③DHMEQ は HMGB1 刺激による NF- κ B の核内移行を抑制するのか、④T1DM の罹患率が増えている理由について質問があり、申請者は、①生体に投与した報告があるのは DHMEQ のみである、②NF- κ B への特異性が高いため毒性が少ないと考えられる、③DHMEQ は NF- κ B への選択性が高いため、HMGB1 刺激においても NF- κ B の活性化も抑制すると考えられる、④明確な理由はないが、環境中の化学物質の増加に伴う免疫機能の異常を原因とするウイルスへの脆弱性などが考えられていると回答した。続いて副査の森松准教授から、①膵島の生着率、②同種同系のマウスと拒絶反応が生じるヒトで、marginal の膵島数が近い理由、③マウスの同種異系で必要な膵島数などについて質問があり、申請者は①血糖正常化率＝生着率とすると、エドモントンの時代は 5 年生着率 10%、現在は 50%程度、②臨床では拒絶反応がある一方、複数の治療薬を使用している影響、③Balb/c から B6 への移植では 600 個で全例血糖正常化すると回答した。続い

て副査の北村准教授から、①ヒトとは異なる同種同系を選択した理由、②DHMEQ を腹腔内投与する理由、③DHMEQ はどこに効果を及ぼしているのか、④早期グラフト傷害の原因は HMGB1 が全てか、⑤実際の臨床ではどう使うかについて質問され、申請者は、①自然免疫の程度によって、同種拒絶の程度に違いが出るため、純粋に移植直後の炎症反応のみを評価できる同種同系を用いた、②水溶性が低く、そのままでは静注できないため腹腔内投与した、③DHMEQ は全身の単核球系の細胞を抑制すると思われるが、体内の単核球の 80%を占める Kupffer 細胞の反応が、主に結果に反映していると考えられる、④早期グラフト傷害の原因である移植後低酸素、補体活性化と血小板凝集、非特異的な炎症反応のうち、非特異的な炎症反応においては HMGB1 の関与が大きいと考えられる、⑤移植直後か直前に投与すると効果的と考えられると回答した。最後に主査の坂本教授から、①HMGB1 が移植後早期の炎症反応の原因の主体であるのか、②細胞移植であるにもかかわらず強く Kupffer 細胞が活性化する理由、③グラフトの Viability やインスリン分泌、組織像のような、血糖値以外のグラフトの評価はしなかったのか、④NF- κ B 阻害が長期的な膵島の再生を阻害する可能性などについて質問があり、申請者は、①移植された膵島が傷害された結果 HMGB1 が放出されることが発端と考えられる、②膵島と同時に移植される膵の acinar 細胞は膵島より強く Kupffer 細胞を活性化するので、膵島の purity を上げることも課題のひとつである、③他のモデルでは移植後の肝内のインスリンや CD4 などの免疫染色を施行している、④周術期には抗炎症、NF- κ B を介する apoptosis 抑制において膵島移植に有利に働くが、長期的には問題があるかもしれないと回答した。

この論文は、DHMEQ による NF- κ B 阻害という治療戦略が、限られたドナーからの膵島で膵島移植を成功させるために重要であることを明らかにしたという点において高く評価され、今後の臨床応用に向けてのさらなる研究が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。