



Title	同種異系脾島移植におけるc-Fos/Activator protein-1阻害による免疫抑制効果に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	吉田, 雅
Description	配架番号 : 2193
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11963号
Issue Date	2015-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/60057
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Tadashi_Yoshida_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 吉田 雅

審査担当者	主査	教授	坂本 直哉
	副査	教授	清野 研一郎
	副査	准教授	北村 秀光
	副査	教授	瀬谷 司

学 位 論 文 題 名

同種異系膵島移植における c-Fos/Activator Protein-1 阻害による免疫抑制効果に関する研究
(Studies on Immunosuppressive Effect of c-Fos/Activator Protein-1 Inhibition on
Allogeneic Pancreatic Islet Transplantation)

新規 AP-1 阻害剤 T-5224 がマウス T 細胞機能を抑制し、細胞性免疫の抑制効果を有すること、マウスの同種異系膵島移植モデルにおいて、アロ免疫反応を抑制することでグラフト生着期間を延長すること、Tacrolimus と併用することで相乗効果が期待できることを発表した。

審査にあたり、まず副査の北村秀光准教授から、①in vitro における T 細胞を用いた実験で、CD4/ CD8, memory T 細胞, regulatory T 細胞などに分類した検討の有無、②T-5224 の膵島グラフトへの CD4, CD8 陽性リンパ球浸潤抑制作用、③T-5224 は Tacrolimus と併用した場合、IFN- γ 抑制作用が強力である機序、④T-5224 の膵島移植における臨床応用について質問があり、申請者は、①CD25 の発現以外は、CD4, CD8, memory T 細胞, regulatory T 細胞に分類した検討は施行しておらず、memory T 細胞や regulatory T 細胞の影響は不明であるが、文献的には、膵島移植特有である複数回移植の際には memory T 細胞や、CD8⁺CD122⁺ regulatory T 細胞の影響が重要視されてきていること、②T-5224 は CD4, CD8 陽性リンパ球自体、或いは他のサイトカインやケモカインを抑制した結果リンパ球浸潤が抑制された可能性が考えられるが、T-5224 の抗炎症作用も考慮すると後者の可能性も十分あること、ヒトの CD4, CD8 についても効果が期待されること、③T-5224 は抗炎症作用をもって開発された薬剤であり、IL-6 では有意差を認めなかったものの、炎症性サイトカインである IFN- γ や IL-6 を強力に抑制した可能性があること、④移植直後の非特異的炎症反応に対する効果も期待できることから、T-5224 は移植後早期での使用が望ましいと考えられると回答した。次に、副査の瀬谷司教授から、①Tacrolimus と T-5224 の相乗効

果の機序、②アロ移植の系における IL-2、リンパ球の重要性、③iPS 細胞移植、④Xeno 移植について質問があり、申請者は、①AP-1 は T 細胞核内において NFAT と複合体を形成し、IL-2 プロモーター領域の NFAT 結合部位の近位部に結合し、IL-2 産生を抑制すること、②Allo-response を抑制するには、IL-2 を阻害する事が重要であり、拒絶反応にはリンパ球が重要な役割を果たしていること、③Nature (2013)を考慮すると、iPS によるβ細胞移植が可能となれば有用性が期待できること、④Xeno の膵島移植の研究も行われているが、現時点では拒絶反応の抑制が困難なであることを回答した。次に、副査の清野研一郎教授から、①AP-1 に着目した理由、②B 細胞の検討の有無、③CD4+CD25+Foxp3+検討の有無、④Streptozotocin による糖尿病モデルの妥当性に関する質問があり、申請者は、①AP-1 の免疫抑制に関する報告がほぼ皆無である事や、実臨床で使用されている Tacrolimus との併用効果が期待できる事が理由であること、②B 細胞に関する検討は施行していないこと、③CD4+CD25+Foxp3+については、殆ど影響が無かったこと、④長期血糖正常化マウスの肝臓をインスリン染色、シナプトフィジン染色し、グラフト機能が維持されていることを確認したと回答した。最後に、主査の坂本直哉教授から、①T-5224 の臨床試験成績、対象疾患、使用濃度の概要、②臨床で Tacrolimus の効果が認められている中で、AP-1 阻害を敢えて検討した理由、③T-5224 と Tacrolimus の相乗効果のメカニズムについて質問があり、申請者は、①関節リウマチの患者を対象とした臨床試験が施行されたが、重篤な副作用は生じなかったものの有効な血中濃度までの上昇が得られにくかったこと、臨床での使用濃度については分からないこと、②1 型糖尿病患者は、腎障害も伴っていることが多く、腎毒性・β細胞毒性を有する Tacrolimus の使用量を減少させる為に新たな strategy の構築が必要であり、NFAT と密接な関係のある AP-1 阻害について検討したこと、③reporter assay, 転写因子のリン酸化阻害などの検討を追加すれば更に詳細に検討出来た可能性があることを回答した。

この論文は、T-5224 が膵島移植後のグラフト拒絶反応抑制効果を有し、Tacrolimus との併用によって更なる治療効果の向上が期待できることにおいて高く評価された。

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。