



Title	ルキシリチニブ局所投与による皮膚移植片対宿主病の新規治療法の開発と皮膚組織幹細胞の保護効果の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	高橋, 秀一郎
Description	配架番号 : 2390
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13011号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70302
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shuichiro_Takahashi_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 高橋 秀一郎

	主査	教授	橋野	聡
審査担当者	副査	教授	佐藤	典宏
	副査	教授	有賀	正
	副査	教授	清野	研一郎

学 位 論 文 題 名

ルキシソリチニブ局所投与による皮膚移植片対宿主病の新規治療法の開発と皮膚組織幹細胞
の保護効果の検討
(Topical ruxolitinib protects skin stem cells and ameliorates skin graft-versus-host disease)

本研究では、マウスモデルを用いて皮膚移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) による皮膚幹細胞の傷害病態を検討し、JAK1/2 阻害薬であるルキシソリチニブを用いて皮膚幹細胞を保護し皮膚恒常性を維持できる新規治療法開発の検討を行った。

審査にあたり、副査の佐藤教授から 1) 皮膚幹細胞が GVHD によって傷害されることは、本研究で初めて明らかになったのか、2) 皮膚には複数の幹細胞が存在しているのか、それとも Lgr5⁺幹細胞が全ての細胞の源となるのか、3) Lgr5⁺幹細胞の減少が皮膚 GVHD の病態悪化にどのように関与しているのか、という 3 点について質問があり、申請者は以下のように回答した。1) 皮膚 GVHD により CK15⁺細胞が傷害されるとの報告はあったが、Lgr5⁺幹細胞が GVHD で傷害されることは本研究で初めて明らかになった。2) 皮膚には種々のマーカーによって定義される幹細胞が存在しており、現段階ではどの細胞が最も重要なのか結論は出ていない。今後の研究で皮膚恒常性維持にもっとも重要な幹細胞が同定できれば、治療ターゲットになるものと考えている。3) 皮膚恒常性維持において Lgr5⁺幹細胞の存在が重要と考えられるが、GVHD の病態悪化にどのような関連性があるかについては本研究では明らかでないので、今後のさらなる検討が必要と考える。

副査の有賀教授からは、ルキシソリチニブは IFN γ 以外のサイトカインの作用も抑制している可能性はないかとの質問があった。申請者は、ルキシソリチニブの作用機序から考えると、IL-17A などの他のサイトカインのシグナルも阻害している可能性があるが、本研究では IFN γ に絞って治療効果を検討したと回答した。

副査の清野教授からは、1) 皮膚 GVHD では Lgr5⁺幹細胞がより傷害を受けやすいとのことだが、ドナー T 細胞が Lgr5⁺幹細胞の何を認識して傷害するのか、2) 他の臓器の GVHD の改善は認められなかったのか、3) ルキシソリチニブの全身投与は毒性が強いため施行できない

のか、という3点について質問があり、申請者は以下のように回答した。1)皮膚GVHDにおいてCK15⁺細胞はCK15⁻細胞と比較してアポトーシス関連蛋白の発現が上昇するとの報告があるが、本研究ではLgr5⁺幹細胞がどのような機序で傷害を受けるのかは明らかにならなかった。2)ルキシソリチニブ局所投与では他の臓器のGVHDの改善は認められなかった。3)ルキシソリチニブはトロンボポエチンなど血液細胞の増殖因子の受容体シグナルも抑制してしまうため血液毒性が問題となるが、投与量やスケジュールの調整にて全身投与は可能と考えられ、現在第III相臨床試験が進行中である。

最後に主査の橋野教授からは、1)allogeneic mouseにおいて約2割の死亡があるが皮膚GVHDが死因となっているのか、2)マウスが投与部位の薬剤を舐めてしまい全身投与と同じような作用をもたらす可能性はないか、3)ルキシソリチニブ外用剤は正常皮膚には影響はないのか、4)ルキシソリチニブ外用剤の濃度に関してはどのように設定したのか、5)ルキシソリチニブ投与部位に新たに皮膚の損傷が生じた場合に創傷治癒に影響をもたらさないか、6)ルキシソリチニブ経口剤で臨床研究が進んでいるとのことだが、経口剤でも皮膚GVHDの改善はみとめられるのか、ルキシソリチニブ外用剤の臨床応用に関する進捗状況はどうなっているか、という6点について質問があり、申請者は以下のように回答した。1)このモデルでは腸管GVHDも発症し、死亡したマウスは体重減少やhunchが認められ、その後死亡していたので、死因は腸管GVHDによるものと考えている。2)我々もその懸念はあったが、もしお互いに投与した薬剤を舐めてしまい経口投与と同等の効果があつたとすれば、胸腺のCD4⁺CD8⁺細胞数や脾臓のT細胞数に影響があるものと考え、実際にはallogeneic control mouseと有意差がなかったため、その影響は少ないものと判断した。3)組織学的な検討では明らかな異常を認めなかったが、皮膚への機能的な影響は毛髪再生と創傷治癒以外には調べていない。4)マウスモデルにて皮膚疾患に対する治療で用いている論文を参考にし、皮膚GVHDに対して有効な濃度を検討した。5)創傷治癒においては適切な局所の炎症反応が必要であり、JAK-STAT経路の阻害はその炎症を抑制してしまうため、ルキシソリチニブ外用剤も使い方によっては創傷治癒遅延をもたらす可能性がある。6)すでに論文となっている先行研究の結果では皮膚GVHDが著明に改善している症例が報告されている。臨床応用に関しては現段階では具体的な進捗はないため、企業との連携も含め検討していきたいと考えている。

この論文は、Lgr5⁺毛包幹細胞の傷害を初めて明らかにした点だけでなく治療法の開発まで発展させている点において高く評価され、今後の皮膚幹細胞傷害のメカニズムの検討およびルキシソリチニブ外用剤の臨床応用が期待される。

以上の審査を経て、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。