



Title	新規化合物 “NK026680” とDonor specific transfusionの併用による免疫抑制効果 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	江本, 慎
Description	配架番号 : 2363
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12984号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70389
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shin_Emoto_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 江本 慎

主査 教授 清野 研一郎
審査担当者 副査 准教授 北村 秀光
副査 教授 南須原 康行
副査 教授 有川 二郎

学 位 論 文 題 名

新規化合物“NK026680”と Donor specific transfusion の併用による免疫抑制効果
(The Immunosuppressive effect of "NK026680" in combination with Donor specific transfusion)

本研究において申請者は、マウスの心移植モデルを用いて、新規化合物“NK026680”と donor-specific transfusion (DST) の併用治療による免疫修飾効果について、マウスの心移植モデルを用いて検討した。この併用治療によって同種異型（アロ）移植心の生着はドナー特異的に延長し、ドナー特異的な $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ 制御性 T 細胞が誘導され、アロ反応性 $CD8^+$ T 細胞が抑制されることを FACS を用いて明らかにし、審査会で発表した。

審査にあたり、副査の北村准教授から、①iPS 細胞の今後の移植医療における展望、②同種同型移植ではグラフトが生着するのか、③レシピエントに BALB/c、ドナーに C57BL/6 を使用すると生着期間はどうか、④抗原特異的制御性 T 細胞が本当に誘導されたと言えるのか、⑤本治療法において樹状細胞がドナー特異的制御性 T 細胞を誘導する機序を調べる実験手法、⑥本実験で樹状細胞について研究した事項について質問があった。申請者は、①iPS は自己細胞であるため、自己臓器の作成と移植が可能となれば免疫抑制剤が不要となること、将来的には iPS 由来肝芽細胞を点滴静注することで肝再生が促進される技術などが開発されれば手術自体が不要になるとの展望を説明し、②同種同型移植は行っていないが、理論上グラフトは生着し、そのような報告は散見される、③BALB/c をレシピエントとした際には、文献上、グラフト生着期間が延長する、④CFSE の実験では、細胞分裂を起こす細胞はアロ反応性と考えてよく、本治療法により $CD4^+Foxp3^+$ T 細胞の細胞分裂が認められていることから、ドナー特異的制御性 T 細胞が誘導されたと判断できる、⑤CD11c-DTR マウスを用いて $CD11c^+$ 樹状細胞を消去するなどの手法が考えられる、⑥移植後 7 日目の脾臓内とグラフト内の樹状細胞の成熟マーカーについて検討しているが、それぞれで成熟マーカーの発現が異なり、脾臓内とグラフト内では樹状細胞の役割が違うと考えられると回答した。また、学位論文の図内の表記を統一することを求められた。

次に、副査の南須原教授から、①実臨床で免疫寛容になる患者の有無、②グラフトとして肝臓ではなく心臓を選択した理由、③実験に使用したマウスのペアをヒトで表すとどうなるかについての質問があった。申請者は、①小児では実際に免疫寛容となることがあり、成人では免疫寛容となりうる患者がいると考えられているが、実質的には免疫抑制剤の休薬は難しい、②マウスの肝臓移植は技術的に難易度が高く、拒絶の評価が困難であり、心

臓の場合には技術的には比較的容易で拒絶の評価がしやすい、③ヒトの場合、HLA を測定してすべてミスマッチしていれば今回のモデルに適合し、一卵性双生児もしくは兄弟で HLA が一致していれば同種同型モデル、親からの移植であればハプロ半合致モデルと考えられると回答した。

副査の有川教授から①NK026680 の作用機序、②NK026680 の投与経路として静脈投与や腹腔内投与はできないのか、③併用治療において最終的にグラフトが拒絶される理由、④心臓の移植法と血流について、⑤触診の妥当性についての質問があった。申請者は①AP-1 の抑制もしくは STAT3 の発現亢進、②経口投与以外の投与経路を検討していないため、今後の課題である、③抗体関連拒絶反応などが関わる可能性、④レシピエントの腹部大動脈とグラフトの上行大動脈、レシピエントの下大静脈とグラフトの肺動脈を吻合し、血流はレシピエントの大動脈からグラフトの大動脈に流れ、冠動脈、冠静脈、右心系を介してグラフトの肺動脈からレシピエントの下大静脈に還流する、⑤触診で停止したと判断した後、開腹して肉眼的にも拍動の停止を確認していると回答した。

最後に、主査の清野教授から①in vivo で刺激を加えた後のレシピエントの脾細胞にドナーの細胞が混じている可能性、②CFSE の実験で分裂細胞の dot plot にピークがないがデータとして妥当か、③NK026680 が他の免疫抑制剤や抗体治療に比べて有利な点についての質問があった。申請者は①in vivo の刺激実験ではドナー細胞が混じる可能性があるが、in vitro の実験では MHC- I を染色することでドナー細胞を除外して評価している、②CD3/CD28 などの強い刺激では細胞分裂にピークができるが、アロ抗原では刺激が弱く、ピークができない、③薬剤は抗体治療に比べ薬剤承認が通りやすく、臨床応用しやすいと回答した。

いずれの質問に対しても、申請者は自らの実験結果や既報論文を引用し回答した。本研究の結果から、本研究で検証した免疫抑制療法は新たな免疫抑制療法の候補として研究する価値があると考えられた。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過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。