



Title	大腸杯細胞は抗菌分子Lypd8依存性に同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病を抑制する〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	荒, 隆英
Description	配架番号 : 2436
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13422号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74303
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takahide_Ara_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 荒 隆 英

主査 教授 橋野 聡
審査担当者 副査 准教授 北村 秀 光
副査 教授 清野 研 一 郎
副査 教授 佐藤 典 宏

学 位 論 文 題 名

大腸杯細胞は抗菌分子 Lypd8 依存性に同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病を抑制する
(Intestinal goblet cells play a protective role against graft-versus-host
disease via Lypd8 dependent manner
after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)

申請者から、マウスモデルを用いて大腸杯細胞の傷害が移植片対宿主病（**graft-versus-host disease, GVHD**）の発症増悪に寄与していること、ヒトにおいても杯細胞が特異的に減少し、腸管 GVHD のバイオマーカーとなりうることが発表された。

審査にあたり、まず副査の北村秀光准教授から、今回使用したマウスモデルは腸管特異的な GVHD モデルなのかについて質問があり、申請者は、このモデルでは腸管と同様に急性 GVHD の標的臓器となる皮膚や肝臓でも GVHD が生じると回答した。一方で、慢性 GVHD の標的臓器である肺の GVHD はこのモデルで再現することは難しく、他の実験モデルが用いられていると説明した。続いて、Lypd8 KO マウスにおいて IL-25 投与で杯細胞自体は回復するののかという質問があり、申請者は検討できていないが、もし Lypd8 KO マウスにおいて IL-25 投与で杯細胞自体が回復しているにも関わらず、生存率が改善しないということが確認できれば、腸管 GVHD における Lypd8 の意義についてより明確になるため、今後検討していきたいと回答した。最後に血清中の Lypd8 を測定できるかという質問があり、申請者は Lypd8 は大腸特異的に発現している物質であり、血清中で測定できたという報告は今のところなく、新たな報告が待たれると回答した。

副査の清野研一郎教授からは、マウスにおいて同系移植(Syn)と同種移植(Allo)との間で移植後に便中細菌量に差は生じないかという質問があり、申請者は、両群で便中細菌量は変化しないが、構成する細菌叢が Allo において Syn や Naïve に比較して変化すると回答した。移植後の免疫学的変化と細菌叢変化のどちらが先行して生じているかは不明で、おそら

く両者はクロストークしていると考えられていると説明した。続いて、ILC2はIL-25の投与によって増えるのかという質問があり、申請者は、ILC2の動態については検討できておらず今度検討していきたいと回答した。さらに、他の抗菌ペプチドのGVHDへの影響について検討したかという質問があり、申請者は、他の抗菌ペプチドのGVHD発症への寄与も想定されるが、今回は大腸杯細胞のGVHD発症への関与を検討することに主眼をおいており、大腸特異的な抗菌分子であるLypd8に着目したと回答した。最後に、ヒトにおいて杯細胞の傷害の程度が生存率へ影響することは統計学的にも確認されるかという質問があり、申請者は、多変量解析において杯細胞の重度傷害は生存率に有意に影響を及ぼすと回答した。

副査の佐藤典宏教授からは、杯細胞の傷害がGVHD発症の主要な原因なのかという質問があり、申請者は、今回示した大腸杯細胞の傷害機序のみがGVHD発症の原因というわけではなく、一要素であると回答した。他にも、同種移植後に腸幹細胞とそのニッチェであるPaneth細胞が傷害され、抗菌ペプチドの産生低下を来し、腸内細菌叢が乱れることがGVHD発症と増悪の重要な機序であると説明した。さらにIL-25投与の副作用について質問があり、申請者は、IL-25はTh2サイトカインを誘導するが、その副作用については現時点では検討できていないが、IL-25のレセプターKOマウスを用いて、血球系への影響を検討することを計画していると説明した。ヒトにおいて杯細胞の傷害の程度で予後が層別化可能なようだが、GVHDの病態を杯細胞のみで説明できるのかという質問があり、杯細胞の傷害はGVHDによる腸の傷害を客観的に評価する良い指標であり、杯細胞の傷害のみでGVHDの病態を説明するものではなく、あくまでバイオマーカーとしての利用を想定していると回答した。

主査の橋野聡教授からはマウスモデルにおいてIL-25投与の至適タイミングについての質問があり、申請者は、様々なタイミングでの投与を検討したが、移植前投与で最も効果が得られたと回答した。その原因として、杯細胞の増殖に寄与するILC2が移植後に極端に減少してしまうということがわかっており、その影響が想定されると回答した。Lypd8の増殖因子は判明しているのかという質問があり、申請者は、現時点では不明であり今後の研究の進展が待たれると回答した。最後に、ヒト臨床データ分析について、Clinical GVHD群についての補足説明を求められ、申請者は、本来杯細胞の多寡は腸管GVHDの病理診断の基準になく、Clinical GVHDとは病理でGVHDを示唆する所見が認められないが、非感染性下痢が遷延して、臨床医がGVHDとして対応した一群であり、下痢の量自体とも関係なく分類される一群であると説明した。

この論文は、腸管GVHDの発症増悪に大腸胚細胞の障害が関与していることを明らかにしただけでなく、IL-25による予防法の開発にまで発展させている点、さらに大腸特異的な抗菌分子であるLypd8の腸管GVHDの病態における役割を解析した点において高く評価され、今後さらなる腸管GVHDメカニズムの検討及び臨床応用が期待される。

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単位取得なども併せ、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。