



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	KRP203短期投与と移植後シクロフォスファミド大量療法併用による移植片対宿主病の予防 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	横山, 絵美
Description	配架番号 : 2490
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13699号
Issue Date	2019-06-28
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74987
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Emi_Yokoyama_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 横 山 絵 美

	主査	教授	橋野	聡
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	教授	佐藤	典宏

学位論文題名

KRP203 短期投与と移植後シクロフォスファミド大量療法併用による
移植片対宿主病の予防
(Short-term KRP203 and posttransplant cyclophosphamide
for graft-versus-host disease prophylaxis)

申請者は、KRP203 を移植後シクロフォスファミド大量療法(PTCY)に併用する新たな移植片対宿主病(GVHD)予防法について、マウス GVHD モデルを用いて研究を行い、その作用機序と有効性、今後の展望について発表した。

審査にあたり、まず副査の清野研一郎教授より、今回の GVHD 予防法は MHC 半合致以外の full mismatch の系での効果を見たか質問があった。申請者は、今回は MHC full mismatch の系では検討しておらず、そのような別の系での検討も必要であること、ただし造血幹細胞移植の実臨床においては、PTCY は HLA 半合致の移植に使用されている GVHD 予防法であり、今回の実験系は臨床に即したモデルであることを説明した。また、今回、PTCY でも KRP203 でも移植後の制御性 T 細胞(Treg)が増加することを示したが、他に Treg を増やす方法はあるかどうかについて質問があり、申請者は、臨床研究レベルで low dose の IL-2 投与により Treg を誘導し、慢性 GVHD を改善させる方法が試みられていることを説明した。また、今回の研究で、KRP203 は短期間の併用が良いと判断した理由について質問があり、申請者は、KRP203 の GVHD 抑制効果については短期間でも長期間でも同等であったが、長期間投与ではリンパ球の長期的なリンパ節への隔離作用により移植後感染症のリスクが高くなることが予想され、短期間投与が望ましいと返答した。

次に、副査の佐藤典宏教授より Treg 増加のメカニズムについて質問があり、申請者は、今回の研究ではメカニズムまでは詳しく検討できていないこと、既報ではスフィンゴシン1リン酸(S1P)のシグナルは Treg の分化・増殖を抑制するため、FTY720 のような S1P レセプター(S1PR)アゴニストを投与すると S1PR の down regulation が起こり S1P シグナルが低下することによって、Treg が増加することが報告されていると説明した。また、S1PR の体内での distribution は解明されているのか質問があり、申請者は、S1PR のそれぞれのサブタイプの組織、臓器ごとの分布が明らかにされていると返答した。また、KRP203 は臨床研究の方向で開発がどの程度進んでいるのかについて質

間があり、申請者は、KRP203 の権利が現在は Novartis 社から杏林製薬に移動していること、今後、有効性と安全性の検討がさらに必要であることを説明した。

次に、副査の北村秀光准教授より、KRP203 併用群で特に腸管や皮膚の病理やフローサイトメリーの所見が改善していた理由について質問があり、申請者は、実際には PTCY によるリンパ球抑制効果が非常に強く、KRP203 の相加効果を示すことが困難であったため、肝臓については有意な差を示すことができなかったこと、KRP203 が特に腸管や皮膚への T 細胞の遊走を阻止する機序があったかについては検討できていないことを説明した。また、Treg の増加について、学位論文で示した脾臓以外に末梢の GVHD 標的臓器でも同様の効果が見られたかについて質問があり、申請者は、肝臓や腸管の Treg についてもフローサイトメリーによる解析を行ったが有意な差は見られなかったことを説明した。北村准教授より Treg 増加の機序として、血清の TNF α が増加している現象からも、Th1 を抑制することで結果として Treg が誘導されている可能性について指摘があった。

最後に橋野聡教授より、KRP203 の投与時期について、予防ではなく GVHD 発症後の治療としての効果は見られるかについて質問があり、申請者は、ドナー T 細胞が GVHD 標的臓器に既に浸潤し GVHD を発症してからの投与では効果が見られないことが FTY720 の既報で示されていることを説明した。また、KRP203 の臨床応用に際して注意すべき副作用について質問があり、申請者は S1PR₁ が血管内皮細胞にも発現しているため、血管透過性の亢進に起因する浮腫、肺水腫などのリスクがあること、また PTCY と併用する場合は特に心毒性に注意が必要であると返答した。また、今回の実験では慢性 GVHD への影響も観察できたかどうかについて質問があり、申請者は、今回の系は急性 GVHD を観察する系であり、慢性 GVHD への効果进行评估するためには別のモデルでの実験を行う必要があることを説明した。

この論文は、MHC 半合致のキメラマウスモデルで PTCY に短期間 KRP203 を併用することで GVHD を相加的に抑制することを明らかにしただけでなく、造血幹細胞移植後の Treg の回復促進を解析した点、さらに PTCY に KRP203 を併用しても一定の移植片対腫瘍効果が保たれることを証明した点において高く評価され、今後の実臨床への応用が期待される。

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。