HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	T-cell dependent reactive granulopoiesis is associated with neutropenia-induced alteration of gut microbiota [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	陳, 炫仲
Description	配架番号：2735
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15204号
Issue Date	2022-09-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/87663
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	CHEN_Xuanzhong_review.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　陳　炫仲

主査　教授　　橋野　　聡
審査担当者　副査　准教授　北村　秀光
副査　准教授　北條慎太郎

学 位 論 文 題 名

T-cell dependent reactive granulopoiesis is associated with neutropenia-induced alteration of gut microbiota
(好中球減少時の T 細胞依存性反応性顆粒球造血は, 好中球減少によって変化した腸内細菌叢によって促進される)

骨髄の顆粒球造血は、細胞需要に応じて調整される。重度の細菌感染症は、病原体を排除するために、顆粒球を定常状態の数倍に増加させる「緊急時好中球造血」を誘発する。「反応性好中球造血」とは、様々な好中球造血刺激物質や、造血幹細胞移植（SCT）や化学療法後の好中球減少によって誘発される、明らかな感染がない状態での好中球造血の亢進を指す言葉である。緊急時の造血は、病原体関連分子パターンによって促進される顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）産生に依存することが報告されているが、好中球減少が反応性造血を誘発するメカニズムは未だ解明されていない。反応性好中球造血は、臨床における造血幹細胞移植やがん化学療法の安全性に大きく寄与するため、反応性好中球造血の機序を解明することは、これらの治療法をさらに洗練させるために重要である。最近の研究では、腸内細菌叢が出生後の乳児の顆粒球形成の発達に重要な役割を果たすことが明らかにされた。本研究では、SCT または化学療法後の好中球減少が反応性好中球造血を誘導する機構を、マウスモデルを用いて検討した。本研究の結果、好中球減少によって、腸内細菌叢依存性に T 細胞が IL-17A 産生を亢進させ、好中球造血を促進することを解明した。さらに、好中球減少が遷延すると、腸内細菌叢の構成が変化して、さらに IL-17A の産生と好中球造血を促進する事が判明した。

審査にあたり, まず副査の北村秀光准教授から研究の革新性について質問があった。申請者は、本研究は SCT または化学療法後の長期好中球減少症において、T 細胞による IL-17A 産生が反応性顆粒球形成に重要な役割を果たすことを初めて証明したものであること、長引く好中球減少症に関連して、同系移植が腸内細菌叢の異常を誘発することを初めて証明したものであると回答した。また, *Ruminococcaceae UCG-014* の詳細について質問があった。申請者は、*Ruminococcaceae UCG-014* は SCT と化学療法後の唯一な占有率が増加している細菌であり、

Ruminococcaceae 科の細菌は健康な腸内細菌叢の主要な構成成分であり、短鎖脂肪酸の主要な生産菌であると回答した。副査の北條慎太郎准教授からは、IL-17A 欠損マウスへの SCT 後の好中球の骨髄からの遊出について質問があった。申請者は、IL-17A 欠損レシピエントでは、骨髄での好中球造血が抑制されているのみならず、骨髄から好中球の遊出能力が低下しており、骨髄で成熟した好中球は骨髄の中に溜まっていることを回答した。続いて、SCT 後の B6-WT と IL-17A 欠損レシピエントに抗生物質を投与した際の、骨髄中の好中球分画の変化について質問があった。申請者は、レシピエントマウスに抗生物質を投与すると、両者の骨髄中の未熟な好中球が劇的に減少したことを回答した。最後に主査の橋野聡教授から同種移植での解析の有無について質問があった。申請者は、レシピエントの腸内細菌での *Ruminococcaceae* の多寡は、患者の好中球生着の速度に関連することが報告されていること、今後同種移植における解析も行う予定であることを述べた。また、糞便移植（FMT）の移植時期について質問があった。申請者は、事前実験の結果、マウスの腸内細菌は抗生物質の投与をやめてから 4 日目に増殖し始めることが判明しているため、抗生物質の投与をやめた翌日に糞便移植を行ったことを述べた。また、SCT 後 14 日目が好中球の回復が活発であるため、この日を抗生物質中止の 2 日目とし、より好中球造血を促進するため糞便移植を行ったと回答した。

この論文は，好中球減少時の T 細胞依存性好中球造血の機序解析にマウスモデルを用いて初めて明らかにした点が高く評価され，今後の好中球形成における *Ruminococcaceae UCG-014* の重要性についての研究の進展が期待される。また、将来、同種移植モデルでの解析も施行されれば、早期に臨床への応用も期待される貴重な研究と考えられた。

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充分な資格を有するものと判定した。