

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 藏谷 大輔

主査 教 授 坂本 直哉
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 准教授 森松 組子

学 位 論 文 題 名

NF- κ B 阻害剤 DHMEQ は HMGB1 を抑制することによりマウス膵島移植後
早期グラフト傷害を抑制する
(DHMEQ, a NF- κ B inhibitor, prevents early islet graft damage
by suppressing HMGB1 in murine pancreatic islet transplantation)

マウスの同種同系門脈内膵島移植モデルにおいて、レシピエントに 175 個の膵島を移植した後、NF- κ B 阻害剤 DHMEQ を投与した群では、対照群と比較して有意に血糖正常化率が改善した。移植 12 時間後の肝内の炎症性サイトカイン mRNA 発現量および血清 HMGB1 濃度の上昇は治療群で有意に抑制された。膵島とマクロファージの共培養モデルにおいて、DHMEQ が HMGB1 によって刺激されたマクロファージによる膵島の傷害と、培養上清中の HMGB1 濃度上昇を抑制することを示した。これらの結果は、NF- κ B 阻害剤 DHMEQ が、HMGB1 によって引き起こされるマクロファージの活性化を制御することにより、膵島グラフトを保護することで、血糖正常化率を改善することを示唆している。

審査にあたり、副査の清野教授から、他の NF- κ B 阻害薬との違いなどについて質問があり、申請者は、生体に投与可能な点と回答した。副査の森松准教授から、膵島移植の生着率などについて質問があり、現在は 5 年生着率 50%程度と回答した。副査の北村准教授から、①同種同系を選択した理由、②本剤の effector などについて質問され、申請者は、①拒絶反応の影響を排除するため、②主に Kupffer 細胞と回答した。主査の坂本教授から、①炎症反応の原因は何か、②Kupffer が活性化する理由などについて質問があり、①傷害された膵島からの HMGB1 放出が発端、②acinar 細胞の影響と回答した。

この論文は、DHMEQ による NF- κ B 阻害という治療戦略が、膵島移植の治療成績向上のために重要であることを明らかにしたという点において高く評価され、今後の臨床応用に向けてのさらなる研究が期待される。

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。