

(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 吉田 雅

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	教授	瀬谷 司

学位論文題名

同種異系膵島移植における c-Fos/Activator Protein-1 阻害による免疫抑制効果に関する研究
(Studies on Immunosuppressive Effect of c-Fos/Activator Protein-1 Inhibition on
Allogeneic Pancreatic Islet Transplantation)

T-5224 がマウスアロ膵島移植モデルにおいて、アロ免疫反応を抑制し、Tacrolimus と併用することで相乗効果が期待出来ることを発表した。

審査にあたり、副査の北村准教授から、本実験における①T細胞の分画毎の検討、②グラフトへのリンパ球浸潤抑制作用、③IFN- γ 抑制作用の機序、④臨床応用について質問があり、申請者は、①検討は施行しておらず、②CD4/8⁺リンパ球浸潤抑制作用を有し、③炎症性サイトカインへの強力な抑制作用を有し、④移植後早期が望ましいと回答した。副査の瀬谷教授から、①Tacrolimus との相乗効果の機序、②IL-2、リンパ球の重要性、③iPS細胞移植、④Xeno移植について質問があり、申請者は、①AP-1 と NFAT は複合体を形成して IL-2 産生を抑制し、②拒絶反応には IL-2 とリンパ球が重要であり、③iPS- β 細胞移植は有望であり、④Xeno の拒絶反応抑制は困難であると回答した。副査の清野教授から、①AP-1 に着目した理由、②B細胞の検討、③CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺検討、④STZ の糖尿病モデルの妥当性に関する質問があり、申請者は、①全く新しい strategy であり、②検討は施行しておらず、③殆ど影響が無く、④免疫組織染色で、グラフト機能を確認したと回答した。主査の坂本教授から、①臨床試験の概要、②AP-1 阻害を検討した理由、③Tacrolimus の相乗効果のメカニズムについて質問があり、申請者は、①関節リウマチの患者を対象とした臨床試験で効果が乏しく、②Tacrolimus を減量できる strategy の構築が急務であり、③reporter assay などの追加検討が望まれることを回答した。

この論文は、T-5224 が膵島移植後のグラフト拒絶反応抑制効果を有し、Tacrolimus との併用によって更なる治療効果の向上が期待出来ることにおいて高く評価された。

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十分な資格を有するものと判定した。