【 9 】

氏　　名	小林（こばやし）　彩香（あやこ）
学 位 の 種 類	博　士（医学）
学 位 記 番 号	第 ４ ５ ２ 号
認 定 課 程 名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成２６年２月１３日
論　文　題　目	単球遺伝子発現プロファイルを用いた急性GVHD治療標的分子の探索
審査担当専門委員	（主査）東 京 大 学 教 授　岩 本 愛 吉
	山 梨 大 学 教 授　島 田 眞 路
	大学評価・学位授与機構 教 授　中 原 一 彦

審 査 の 結 果 の 要 旨

急性移植片対宿主病（GVHD）は，同種造血幹細胞移植後の原病再発が無い症例における主要な死亡原因となっており，その病態究明や予防，治療の研究が急務となっている。急性GVHDには自然免疫系の関与が示唆されているが，マクロファージ(MΦ)は生体内において様々な活性化状態にあり，自然免疫反応において重要な役割を果たす宿主細胞である。末梢血中の単球をサイトカイン刺激することにより，MΦの様々な活性化状態を試験管内で誘導できるという利点もある。申請者は急性GVHDに果たす MΦの役割に着目し，遺伝子発現プロファイリングによる網羅的な解析，高発現遺伝子の一つTAK1の機能解析，単球からのサイトカイン産生に及ぼすTAK1阻害薬の効果を検討した。

申請者は，健常人の末梢血単球からIL-32γあるいはGM-CSF添加により炎症性MΦを，またIL-34あるいはM-CSF添加により抗炎症性MΦを試験管内で誘導し，遺伝子発現プロファイルを解析した。IL-32γ刺激MΦでは，急性GVHDに関与することが注目されているToll-like receptor (TLR)やNod-like receptor(NLR)のシグナル経路の発現増加が示唆された。ついで同種造血幹細胞移植後の9名の末梢血単核球の遺伝子発現解析を行い，急性GVHDを発症した患者単球では，NF-Kappa-B及びMAPKのシグナル経路に必須のキナーゼであるTAK1及び炎症性サイトカインの発現増加を見いだした。TAK1阻害薬5Z-7-Oxozeaenol(OZ)が，LPS刺激による健常人単球からの炎症性サイトカインの産生を抑制した。また，OZは同種リンパ球混合試験におけるドナーリンパ球の活性化を抑制した。申請者は，単球系細胞の活性化が急性GVHDの病態に関与する可能性を示し，TAK1が急性GVHD発症に重要な役割を果たす可能性があるこ

とを示唆した。急性 GVHD 発症における TAK1 の役割，OZ の急性 GVHD 治療薬としての可能性に関しては今後さらなる検討を必要とするが，本研究の成果は急性 GVHD の病態解明と治療向上に寄与することが期待される。よって，本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。