





審査結果報告書

平成 28 年 2 月 8 日

主 査 氏 名 吉 田 一 成 

副 査 氏 名 廣 畑 俊 成 

副 査 氏 名 堺 隆 一 

副 査 氏 名 山 内 恵 美 子 

1. 申請者氏名 : DM12005 石田 隆

2. 論文テーマ :
造血幹細胞移植後の骨髄炎症環境下における造血幹細胞保護

3. 論文審査結果 :

造血器の悪性腫瘍を対象とした造血幹細胞移植の目的には、骨髄の用量制限毒性を上回る大量の全身化学放射線療法を可能にすること、および、ドナー免疫に由来する抗腫瘍効果を得ることが挙げられる。これらの治療法は、抗腫瘍効果を高める上で必須である一方、レシピエント骨髄環境に不可避に強い炎症を惹起してしまうという欠点がある。申請者は本研究において、放射線照射後のマウス骨髄炎症環境に一定期間晒されたドナー由来の造血幹細胞は、炎症によって、その移植後に長期にわたり骨髄再構築能を低下させていることを実験的に見出した。さらに、この炎症ストレスの形成に関与するメカニズムとして、ホスト環境に由来する $\text{TNF-}\alpha$ が、活性酸素産生に関わる non-canonical pathway を介して造血幹細胞の骨髄再構築能を低下させていることを示した。この知見に基づき、同経路を特異的に制御し造血幹細胞を一過性に保護することにより、移植片造血幹細胞の生着を促進することに成功した。本研究により、新たな治療戦略として、造血幹細胞保護による移植片の生着効率改善という新しい治療方法の可能性が提示された。以上の発表に対して審査者から、 $\text{TNF-}\alpha$ の濃度が生理的レベルよりかなり高い事、 $\text{TNF-}\alpha$ の影響と IL-6 の関係性、活性酸素産生を直接的に抑制する実験の必要性、放射線照射による炎症の起こる時期と造血幹細胞がその環境から受ける影響についてなどの質疑が行われた。発表者はこれに対して、他の文献および至適化実験により $\text{TNF-}\alpha$ の濃度を決定したこと、 IL-6 の関係性については今後の検討が必要であること、活性酸素産生の直接的抑制の可能性について現在追加実験を行っているため、今回の発表では提示しなかったが、近いうちにこの疑問への回答が得られつつあること、造血幹細胞が受ける放射線照射による炎症の影響に関しては骨髄環境の特殊性があるのではないかという speculation を述べ、各質問に対して適確な回答を行った。

以上、審査の結果、申請者は医学博士の学位に相応しい品格、および十分な学力があるものであると判定した。