

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「Treatment with anti-FcεRIα (MAR-1) antibody prevents acute islet allograft rejection
in a murine model」

(マウス同種異系膵島移植モデルにおける抗FcεRIα抗体 (MAR-1)
による早期急性拒絶反応抑制効果の検討)

学位申請者 矢澤 直樹

本論文は、糖尿病治療において、膵臓移植に代わる安全な治療法として提唱されている膵島移植における免疫抑制法のひとつとして、初期免疫応答反応に関与する最初の炎症細胞であり T ヘルパー細胞の活性化への関与も示唆される好塩基球を、表面に発現する高親和性 IgE 受容体の α 鎖に特異的に結合するモノクローナル抗体(MAR-1)を用いて除去し、その同種移植片の生着への影響を検討した研究である。

8 ～ 10 週齢の雄性マウスから分離した膵島を、同系および同種異系マウスの腎被膜下に移植、これらに、無処置、MAR-1 処置、術後 MAR-1 追加処置を行い、移植膵島の生着をクラスターのサイズおよび数を用いて比較検討した。その結果、MAR-1 の投与により移植片の生着が改善し、移植後の追加投与でさらに改善することがあきらかになった。この結果は、好塩基球が、IL4 などのヘルパー T 細胞因子の分泌を介して、免疫応答調節に重要な役割を果たしていることを示唆すると考えられた。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

- 1) 移植部位として、腎被膜下が選択された理由
- 2) 同種同系マウスにおいて、生着した膵島細胞に増殖能はあるか？インスリン分泌能の評価は？
- 3) MAR-1抗体処置後、好塩基球の消失期間はどのくらいか？
- 4) 実際に局所もしくは末梢での好塩基球の減少が確認されているのか？
- 5) 好塩基球除去は体液性免疫よりも細胞性免疫に関与するのではないか？
- 6) 本実験系における抗原提示細胞はどれか？
- 7) 他の免疫抑制法との意義の違いと、治療における組み合わせはどうか？
- 8) MAR-1抗体投与が移植片拒絶に与える炎症細胞集積の経時的変化はどうか？
- 9) 膵島移植の免疫抑制療法の今後の展望はどうか？

これらの質問に対して申請者は、自身の研究から得られた知見と文献的な考察、さらには本人のこれまでの臨床経験によって育まれた知識を駆使して十分な議論を行い、自身の研究の限界と今後の研究の必要性も十分に理解した上で、的確かつ詳細な答弁を行った。また質疑応答を通じて、再生移植医学領域のみならず、消化器肝臓病学ならびに関連医学領域に関する幅広い知識と考察力が備わっていることがうかがえ、膵島移植をさらに実用化して行く上で、今後の研究の発展に大きな期待が寄せられた。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 矢澤 直樹 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（医学）	深川 雅史	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	中郡 聡夫	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	安田 聖栄	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（理学）	亀谷 美恵	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（薬学）	穂積 勝人	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）