

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「NK細胞受容体（NKG2D）の遺伝子多型とチロシンキナーゼ阻害薬ダサチニブによる慢性骨髄性白血病の治療効果の関係」

学位申請者 原 隆二郎

本論文は、慢性骨髄性白血病（Chronic myeloid leukemia, CML）に対する第2世代チロシンキナーゼ（TKI）阻害薬ダサチニブによる治療効果と活性型NK細胞レセプターであるNKG2Dの遺伝子多型の関連を検討し、NKG2Dの遺伝子多型（HNK1, HNK2）をホモで有する例でCMLの治療効果が高いことを明らかにし、NKG2D遺伝子多型によりダサチニブ治療中断でも無治療寛解を維持できる可能性を見出したものである。

学位申請者は付属病院血液腫瘍内科に勤務し、TKIの効果によりCML患者の多くが長期生存可能となる一方でTKIを終生服用することが必要なか疑問に思い、また近年の報告からTKI奏功とNK細胞活性の正の相関を示すことが多いにもかかわらず有用なバイオマーカーが存在しないこと、さらにダサチニブ服用中に大型顆粒リンパ球が出現した症例では効果が良好であることが報告されていることから、CML患者におけるNKG2Dの遺伝子多型とダサチニブによる治療効果の関連を調べることを着想した。

本研究では、CML患者31例を対象にNK細胞活性との相関が知られている活性型NK細胞受容体NKG2Dの遺伝子多型（HNK1, HNK2）をホモで有する症例でダサチニブ投与により早期に深い奏功を達成することを示した。また、ダサチニブ存在下に健常人のNK細胞を培養するとNK細胞の選択的増殖が促されること、NKG2D下流に位置するVAV1のリン酸化が亢進することを見出し、ダサチニブ投与によりNK細胞の活性化が誘導されることを明らかにした。CML患者におけるNKG2Dの遺伝子多型とダサチニブによる治療効果、さらにはその分子生物学的メカニズムを明らかにした論文であり、しっかりとしたデータ解析と十分な論理的展開がなされており、また今後の研究に応用が期待できる内容である。

審査会では審査員から多数の質問がなされ、研究者と活発な議論がなされた。

1. 本研究に用いた遺伝子多型マーカーの内容や日本人における頻度について。
2. ダサチニブの濃度や用法とVAV1のリン酸化の影響について。
3. NKG2Dのリガンドについて。
4. NKG2D遺伝子多型（HNK1）ヘテロ健常人に加えて、ホモ健常人にて、ダサチニブによるVAV1リン酸化の亢進作用を検証できなかった理由は何か。
5. ダサチニブによりNK細胞がin vitroにて選択的に増殖誘導されることを示した実験にて、ダサチニブ非添加群（対照群）のデータの詳細（N数、バラツキ）について。
6. 対照の選び方について。
7. NKG2D遺伝子多型が、同分子の機能にどのような影響がありえるのか？
8. 本研究は単一施設の30例程度の解析でありパイロット的な位置づけであるが、今後はどのように研究を展開していくのか？
9. 従来の研究では抑制性NK細胞受容体（KIR）の遺伝子多型とGVHD, GVLの相関が報告されているが、活性性NK細胞受容体（NKG2D）の遺伝子多型はどのような意義があるのか？

これらの質問に対して、学位申請者は、日本人にはホモ接合体を有する割合は1割程度であること、遺伝子多型とCMLの発生には相関がないこと、遺伝子多型によりダサチニブが効果を示す境界値が異なること、ダサチニブはSRCを抑制するがVAV1リン酸化は様々な反応を示すことなどをあげ、自らの研究成果と文献的考察を含めて回答し、この論文の有用性を示した。また今後の展望についても審査員を十分に納得させる内容であり、博士の学位を授与するのに十分な資格があると判断された。

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 原 隆二郎 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	医学博士	中村 直哉	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（薬学）	穂積 勝人	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	安藤 潔	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	幸谷 愛	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（畜産学）	椎名 隆	医学部准教授	(医学研究科先端医科学専攻)