

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 鴨下 園子

論 文 題 目


Donor single nucleotide polymorphism in *ACAT1* affects the incidence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation

(*ACAT1* 遺伝子多型と移植後慢性 GVHD 発症との相関に関する解析)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

木村 宏 

名古屋大学教授

委員

松下 正 

名古屋大学教授

委員

高橋 義行 

名古屋大学教授

指導教授

清井 仁 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

本研究では同種造血幹細胞移植後の GVHD 発症に対するドナーの *ACAT1* rs11545566 遺伝子型の影響について検討した。HLA 一致同胞間骨髄移植ではドナーの *ACAT1* SNP rs11545566 non-AA 型は広範型慢性 GVHD の発症率が有意に高く、また急性 GVHD grade II-IV の発症率が高い傾向にあった。*ACAT1* rs11545566 の A 型遺伝子を含む T 細胞は GG 型よりも *ACAT1* mRNA 発現量レベルが高いことが報告されている。ドナーの rs11545566 遺伝子型と GVHD 発症率との関連については、non-AA 型は *ACAT1* 活性が低く細胞膜のコレステロールが増加することにより、ドナー由来の細胞傷害性 T 細胞の同種抗原に対する免疫応答の活性化に参与している可能性がある。*ACAT1* rs11545566 の GVHD 発症に対する T 細胞のコレステロール代謝の影響を明らかにするには、今後 *in vitro* および *in vivo* による実験が必要である。

本研究に対し、以下の点を協議した。

1. *ACAT1* rs11545566 の A 型遺伝子を含む T 細胞は、GG 型 T 細胞に比べ *ACAT1* 遺伝子発現量が高く T 細胞の活性化が抑制される。一方で *ACAT1* 欠損マウスから移植した野生型マウスは野生型マウスより移植したマウスよりもリンパ球が多く、また *ACAT1* 欠損マウスは野生型マウスより T 細胞数と B 細胞数がともに多く、*ACAT1* は B 細胞の活性化にも影響を与えることが示唆される。慢性 GVHD 発症には T 細胞のみならず B 細胞の活性化や自己応答性反応が関係することが *ACAT1* rs11545566 遺伝子多型の慢性 GVHD 発症への影響を説明し得る。
2. GVHD に関する非 HLA 遺伝子は candidate gene studies (CGS) と genome-wide association studies (GWAS) で検索され、リンパ球の活性化に係るサイトカインである *IL2*、*IL6*、*IL10*、*CTLA4*、ケモカイン受容体またはリガンドの *CCL3*、*CCL4*、*CCL5*、*CCL3L1*、B 細胞の活性化に係る *TNFSF13B* や薬剤代謝に関係する *HPSE*、*MTHFR* などで、GVHD 発症に影響を与えるドナーまたは患者の非 HLA 遺伝子多型が報告されている。
3. 本研究は再発のハイリスク症例が少なかったことから、GVL 効果については十分な検討が得られなかった。ドナーの T 細胞の活性化に *ACAT1* rs11545566 が影響を及ぼすため、再発ハイリスク症例では GVL 効果に影響を及ぼす可能性があり、今後の研究課題である。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	鴨下園子
試験担当者	主査	木村 宏	副査 ₁	松トモ
	副査 ₂	高橋 義行	指導教授	埴井 仁
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ACAT1 遺伝子多型の慢性GVHD発症機序について 2. GVHD発症に影響するACAT1以外の非HLA遺伝子多型について 3. ACAT1 rs11545566のGVL効果について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、血液・腫瘍内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				