

審査の結果の要旨

氏名 澤上 辰夫

本研究は、肝移植後の拒絶反応を抑制し、臓器の生着を安定させることは臓器移植において重要な課題である。肝移植患者における免疫抑制剤の服用の離脱を可能とするために必要である免疫寛容の誘導に関する新たな知見を得ることを目的とした。免疫寛容関連遺伝子を探索するため、APE1 遺伝子の制御モデルをもとに、L-02 細胞による APE1 の影響を明らかにする実験系を構築したものであり、下記の結果を得ている。

1. 9名の肝移植後免疫寛容している患者と8名の免疫寛容をしていない患者の末梢血単核球 (PBMC) のマイクロアレイデータを Gene Expression Omnibus (GEO) から免疫寛容の誘導に関連する遺伝子を探索した。肝臓移植後に免疫寛容の誘導がみとめられた患者の末梢血では、免疫寛容の誘導がみとめられない患者と比べて APE1 が高発現していた。
2. APE1 遺伝子の発現を制御する実験系を構築し、L-02 細胞に導入した後、各種炎症サイトカインの産生 (IL-1 β 、IL-10、TNF α 、IFN- γ) に対する APE1 の影響を ELISA 法を用いて解析した。ショートヘアピン RNA (shRNA) による APE1 遺伝子の発現低下の誘導は、L-02 細胞における炎症性因子産 IL-1 β 、IL-10、TNF α 、IFN- γ を増加させた。一方、APE1 遺伝子の発現上昇の誘導は炎症性因子の産生 IL-1 β 、IL-10、TNF α 、IFN- γ を減少させており、APE1 遺伝子の発現が L-02 細胞の炎症因子を調整することが示唆

された。

3. L-02 細胞のアポトーシスの誘導と APE1 との関連性を Flow cytometry 法を用いて解析した。APE1 遺伝子の発現低下の誘導は、L-02 細胞のアポトーシスの誘導を増幅させ、APE1 遺伝子の発現上昇の誘導は L-02 細胞のアポトーシスの誘導を減少させており、APE1 遺伝子の発現が L-02 細胞のアポトーシスの誘導に影響することが示唆された。
4. APE1 と相互作用するタンパク質を Bioinformatics 法を用いて探索した。APE1 タンパク質が ANP32A、FEN1、HMGB2、LIG1、MUTYH、NTHL1、OGG1、PCNA、POLB、SET など多くの炎症性免疫応答に関連する因子との潜在的な相互作用をもつことを示した。

以上、本論文は APE1 が肝細胞の炎症反応とアポトーシスの誘導を阻害し、肝臓移植後の免疫寛容、細胞保護に関与する遺伝子であることが示唆することで、免疫寛容関連遺伝子の解明に重要な貢献をなすと考えられる。よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。