

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 伊藤 甲雄

	主査	教授	西村	孝司
審査担当者	副査	教授	笠原	正典
	副査	教授	守内	哲也
	副査	教授	瀬谷	司
	副査	教授	上出	利光

学位論文題名

$\alpha 9$ インテグリンのリガンド認識機構とリンパ節外移出調節に関する研究

申請者は第1章において、 $\alpha 4$ 及び $\alpha 9$ インテグリンと OPN の結合様式の分子機序を変異型リコンビナント OPN を用いて解明した。 $\alpha 4$ 及び $\alpha 9$ インテグリンが SVVYGLR を共通認識配列としているのは、共に接着に V¹⁶⁴, Y¹⁶⁵, L¹⁶⁷ を要求しているからであり、 $\alpha 4$ と $\alpha 9$ インテグリンの全長型 OPN に対する接着性の差は、 $\alpha 9$ インテグリンのみが R¹⁶⁸ を必須としているからである事を見出した。第2章では、リンパ管内皮細胞(LEC)上の $\alpha 9$ インテグリンの機能、及びその難治性炎症性疾患における意義について報告した。LEC の $\alpha 9$ インテグリンが、そのリガンドとの結合により sphingosine 1 phosphate (S1P) トランスポーターの Spns2 の発現上昇を惹起し、S1P の分泌を促進することを発見した。更に抗 $\alpha 9$ インテグリン抗体により、所属リンパ節からのリンパ球移出が抑制される事を見出した。実際、抗 $\alpha 9$ インテグリン抗体投与群では、所属リンパ節にエフェクター細胞が蓄積し、多発性硬化症のモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を抑制することを示した。これらの成果は、抗 $\alpha 9$ インテグリン抗体が、他の難治性炎症性疾患の治療にも応用可能であることを示唆するものである。主査や副査の各教授から OPN の立体構造とトロンビン切断について、リンパ節における $\alpha 9$ インテグリンと今回着目したテナーシン-C 以外のリガンドについて、抗 $\alpha 9$ インテグリン抗体投与後の EAE 症状の経過と、リンパ節内に貯留した T 細胞亜群等について等、多くの質問がなされたが、申請者は何れの質問に対しても、自己の実験データや過去の報告を引用しながら概ね適切な回答をなし得た。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。