

(様式17)

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	國 松 淳
	主査	教授	神 谷 温 之
審査担当者	副査	教授	渡 邊 雅 彦
	副査	教授	石 田 晋
	副査	教授	田 中 真 樹

学 位 論 文 題 名

Involvement of the thalamocortical pathways in the generation of volitional eye movements

(眼球運動の随意性制御における視床大脳経路の関与)

多くの研究によって基底核から視床を経て大脳にいたる経路が随意運動の制御に重要であることが示唆されてきたが、そのメカニズムは未だ不明である。本学位論文は、眼球運動をモデルとして用い、随意運動を制御する視床大脳経路の神経機構の一端を解明することを目的としたものである。

実験は、随意性制御が必要となる眼球運動課題をニホンザルに訓練し、課題遂行中の神経活動を調べた。また局所への薬物投与や電気刺激を行い、記録された神経活動と運動との因果関係を検討した。その結果、視床の活動は衝動行動の抑制に不可欠であり、補足視野の運動に先行した活動が運動のタイミング制御に関与していることが示された。

学位審査会において、副査の石田教授と渡邊教授、主査の神谷教授、そして副査の田中教授の順で質問が為された。質問は、薬理的な不活化の意味や範囲について、視床の神経活動の由来について、部位による役割の違い、電気刺激の効果の解釈、眼球運動制御への小脳の関与について、学位取得後の研究方針を問うものなど、多方面にわたってなされた。いずれの質問に対しても、申請者は自身の実験データと多分野（神経生理学、解剖学、神経学、機能画像）の先行研究を引用して適切に回答した。

この論文は運動中の神経活動だけではなく、局所への薬物投与や電気刺激を組み合わせることで視床大脳経路の信号と随意運動との因果関係について詳細に検討した点で重要な研究である。この結果より、衝動的な運動の抑制を伴った行動選択や、運動のタイミング制御にはこの経路による情報処理が必須であると考えられる。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院博士課程における研鑽や単位取得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。

(様式 17)

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	小泉 真一
	主査 教授	笠原 正典	
審査担当者	副査 教授	今村 雅寛	
	副査 教授	西村 孝司	
	副査 准教授	松本 美佐子	

学位論文題名

The regulation mechanisms of immune balance through the activation of innate immunity
(自然免疫を介した免疫バランス制御機構の解明に関する研究)

乳酸菌は免疫バランスを改善することが報告されているが、その詳細な免疫賦活機構は明らかではなかった。今回の研究により、乳酸菌が TLR 依存的に樹状細胞を活性化させること、それにより産生された IL-12 が NK1.1 陽性の細胞群を活性化させるということが明らかとなった。さらに IL-10 の産生を誘導しない乳酸菌株である *Lactobacillus sakei* Bio-S24 株を同定し、乳酸菌によって誘導される IL-12 の産生に TNF- α が重要であることも明らかにした。また、乳酸菌と同様の成分をもつ農産物のスクリーニングを行い、黒大豆の一種である黒千石が、強い IFN- γ 産生誘導能を示すことを明らかとし、その免疫賦活機構を解明した。

審査会において、副査の今村教授より、過剰に免疫を活性化する可能性、黒千石の食品としての有用性に関する質問を受けた。副査の松本准教授より、乳酸菌株の免疫賦活活性の違いについて質問を受けた。主査の笠原教授より、免疫賦活活性の高い乳酸菌株の遺伝的近縁性、遺伝子工学的手法によるより優れた乳酸菌株の開発の可能性に関して質問を受けた。副査の西村教授より、食品成分をより迅速に解析する方法論に関するアイデア、黒千石の免疫賦活成分の同定に関して質問を受けた。これらに対して申請者は、研究結果や過去の論文を引用し、概ね妥当な回答を行った。

この論文は、乳酸菌による Type 1 免疫の賦活機構を解明したことに加え、新たな Type 1 免疫を活性化する食品として黒千石を同定し、その免疫賦活機構を解明したことで高く評価された。今後はヒト介在試験などを介して、これらの食品の摂取による免疫バランスの改善効果やアレルギー疾患の改善効果が得られることが期待される。

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) の学位を取得するのに十分な資格を有するものと判定した。

(様式 17)

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 小林 巧

	主査	教授	久下 裕司
審査担当者	副査	教授	三輪 聡一
	副査	教授	安田 和則
	副査	教授	鑑 邦芳

学 位 論 文 題 名

マクロファージ遊走阻止因子遺伝子の欠損が骨折治癒に与える影響

骨折治癒過程におけるマクロファージ遊走阻止因子 (以下、MIF) の役割は不明である。そこで申請者は MIF 遺伝子の欠損が骨折治癒に与える影響を明らかにすることを目的として本研究を行った。wild-type マウス 73 匹 (WT 群) と MIF knock-out マウス 73 匹 (KO 群) を使用し、一側の脛骨骨幹部に横骨折を作製した。仮骨の構造特性は、骨折後 42 日において KO 群が有意に低値であった。仮骨面積は、14 日において KO 群が有意に低値であった。Villanueva 染色では KO 群の類骨幅が広く、線維状骨から層板骨への置換が遅れていた。骨形態計測では KO 群の類骨量、類骨幅、および新生骨量が有意に増加し、骨石灰化速度の低下および類骨成熟時間の延長し、吸収面および破骨細胞数が有意に低値であった。KO 群の遺伝子発現量に関して、MMP-2 は 21 および 28 日で、MT1-MMP、CtsK および TNAP は 21 日で WT 群より有意に低かった。これらの結果は、MIF 遺伝子の欠損が早期の骨折治癒過程を遅延させることを示し、その原因が線維状骨の骨吸収遅延や仮骨組織内の類骨石灰化の遅延にあることを示唆した。

口頭発表の後、主査および副査から MMPs、CtsK および TNAP の産生細胞、遺伝子発現減少と破骨細胞数減少の関連性、仮骨の構造特性、遺伝子発現減少が 21 日に起きている理由、遺伝子発現と骨形態計測の関連、タンパク発現、細胞培養研究における工夫、臨床的治療への応用、等について質問があった。いずれの質問に対しても申請者は、自己の研究結果と文献的考察に基づいて概ね妥当な回答を行った。

本研究は骨折治癒過程早期における MIF の役割を初めて明らかにした。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。

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 小林 稔

主査 教授 瀬谷 司
審査担当者 副査 教授 清野 研一郎
副査 教授 西村 孝司
副査 准教授 浜田 淳一

学位論文題名

Studies on pathogenic and regulatory mechanisms of immune-related diseases
(免疫関連疾患の発症および制御機構の解明に関する研究)

申請者は、Th1 免疫依存的気道炎症モデルを用い、気道過敏性亢進において IFN- γ を介した NKA/NK2R シグナルが関与することを明らかとした。また、NKA/NK2R シグナルを介して樹状細胞が活性化されることにより、Th1 免疫が強ク活性化することを示した。

審査会において副査の浜田淳一准教授より、今回のモデルにおける好中球浸潤のメカニズム、NK2R と Th2 喘息との関与、さらに NK2R 阻害の標的細胞についての質問を受けた。副査の清野研一郎教授から免疫染色と PCR の結果の齟齬に関して、また Th1 免疫が関与する喘息の割合や、喘息の重症例と Th1 細胞との関与について、加えて本研究のモデルにおける IgE などの影響についての質問を受けた。主査の瀬谷司教授より、本研究のモデルの新規性、および NK2R からのシグナルが Th1 細胞の活性化にどのように関わるか、そして NK2R の発現上昇と気道過敏性の関与について、さらに気道過敏性における NK2R からのシグナルの依存性についての質問を受けた。副査の西村孝司教授より、気道過敏性亢進の strain difference について、また今回の研究を受けた医薬品開発への展望、さらに治療の標的として受容体カリガンドのどちらを標的にするのか、神経系の受容体などを標的とした際の危険性についての質問を受けた。これらに対して申請者は、研究結果や過去の論文を引用し、推察を交えつつ、概ね適切な回答を行った。

この論文は、好中球浸潤性難治性喘息の制御機構の解明や新しい治療ターゲットの発見につながる新たな動物モデルの作出と、本モデルを使用した実験により神経ペプチドシグナルが免疫系の活性化に関与することを明らかにしており、今後はこの基礎研究をさらに発展させることにより、創薬ターゲットの探索や臨床的な応用が期待されるものである。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過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）の学位を取得するのに十分な資格を有するものと判定した。

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	小山 貴弘
	主査 教授	野々村 克也	
審査担当者	副査 教授	松井 喜郎	
	副査 教授	櫻木 範明	
	副査 教授	水上 尚典	

学位論文題名

単胎妊娠と双胎妊娠における水代謝に関する研究

本研究では、妊娠中の水代謝に関わる諸因子を網羅的に測定し、正常単胎妊婦、妊娠高血圧症候群（PIH）単胎妊婦のそれらと比較することにより、双胎妊娠における水代謝の特徴を明らかにすることを目的とした。本研究は双胎妊娠では、血清胎盤性ロイシンアミノペプチダーゼ（P-LAP）活性は単胎妊娠より高く、血漿 ADH（抗利尿ホルモン）濃度は第 2 三半期で単胎妊娠より低いこと、第 2 三半期には PAC（血漿アルドステロン濃度）及び PRA（血漿レニン活性）が単胎妊娠よりも高値だが、第 3 三半期には減少し、PIH 症例と同様な値となること、第 3 三半期には、PAC/PRA 比が PIH 症例における PAC/PRA 比高値と類似していること、第 2 三半期では単胎に比して低浸透圧尿を排泄していること、胎盤重量当たりの血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）度は単胎 PIH 群、双胎正常群で正常単胎群に比し高値であること、分娩時における PAC/PRA 比は血中アンチトロンビン活性と負の相関を示すことを示した。

審査において、副査 松井教授から PRA が妊娠高血圧症候群で低値となる原因について、副査 櫻木教授から妊娠高血圧症候群における P-LAP と hCG の値について、HELLP 症候群や妊娠高血圧症候群の原因について質問があった。副査 水上教授からは P-LAP/hCG 比と尿浸透圧の相関について、血圧の上昇前に循環血漿量減少や血圧の上昇を予測するようなマーカーを突きとめることが出来たかという質問があった。主査 野々村教授から PIH ならびに双胎妊娠におけるカテコラミンの役割について、今後の治療方法開発に関するに質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自身の研究結果や先行研究を引用し、おおむね妥当な回答をした。

この論文は、双胎妊娠における水代謝の特徴を明らかにしたことで高く評価され、今後の双胎妊娠管理に資することが期待される。

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。

(様式 17)

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 財 津 有 里

主査 教授 玉 木 長 良
審査担当者 副査 教授 白 土 博 樹
副査 教授 石 川 正 純
副査 教授 趙 松 吉

学 位 論 文 題 名

Mapping of Cerebral Oxygen Extraction Fraction Changes using Susceptibility-weighted Phase Imaging

(MRI 磁化率強調画像の位相画像を利用した、脳酸素摂取率の変化量マップ)

MRI の磁化率強調画像 (SWI) の位相画像を用いて、脳酸素摂取率 (OEF) 変化量のマップを作成し、脳血流量 (CBF) の変化に伴って生じ得る OEF 変化を描出できるか確認された。健常例を対象とし、6 種類の状態 (2 回の安静状態、過換気状態、酸素吸入、カルボジェン吸入、アセタゾラミド投与)) において、OEF 変化量のマップを作成するために SWI が、CBF 変化を確認するために Arterial spin labeling (ASL) 法が撮像された。この OEF 変化量マップは、様々な状態により生じる CBF 変化に相応する OEF 変化を示した。将来的には脳血管疾患やその他の脳疾患に位相画像を応用することで、得られる酸素代謝の変化が治療方針決定に役立つ可能性も期待される。

質疑応答では、閾値の設定には CBV を目安にしたこと、血流量の変化による影響は流速補正法により排除され、血液量の影響はないこと、差分することによりマップ化が実現できたこと、ASL では負荷による遅延時間への影響が変化すること、酸素吸入による臨床応用が可能であること、高磁場 MRI での応用が有用であること、OEF 変化の脳半球左右差の検出は可能であることなどについて回答した。また、今回 PET との比較を行っていないことに関しては、MRI では OEF 変化の撮像と CBF 撮像を同時に行うため、負荷によって引き起こされた CBF 変化に一致する OEF 変化を確実に取得できる。患者への応用時に PET と比較検討するつもりであると回答した。

この論文は、MRI の SWI を利用して脳全体の OEF の変化を的確に計測できることを確認した報告として高く評価され、今後臨床に応用されることが期待される。

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。

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 鹿内 浩樹

	主査	教授	神谷	温之
審査担当者	副査	教授	渡邊	雅彦
	副査	教授	田中	真樹
	副査	教授	吉岡	充弘

学位論文題名

GABA 合成酵素含有 5-HT 作動性神経の生理学的特性に関する研究

本研究は GABA 合成酵素含有 5-HT 作動性神経の生理学的特性を明らかにすることを目的として、電気生理学的、分子生物学的、形態学的、行動薬理学的手法のすべてを駆使し、当該神経細胞の特性を多角的に評価した。その結果、GABA 合成酵素 GAD67 含有 5-HT 作動性神経 (5-HT/GAD67 ニューロン) が、ラット背側縫線核 lateral wings (DRL) 領域に局在していること、GABA をシナプス間隙へ遊離する際に必要な小胞膜トランスポーター vesicular inhibitory amino acid transporter (VIAAT) が存在する可能性は極めて低いという形態学的な特徴が明らかにされ、5-HT と GABA の 2 つの神経伝達物質の共放出の可能性が低いことを示した。電気生理学的特徴として、5-HT/GAD67 ニューロンは、発火頻度が低く、入力抵抗が低いというニューロン膜特性が明らかにされた。また 5-HT/GAD67 ニューロンは contextual fear conditioning (CFC) ストレスよりも open field (OF) ストレスに対して優先的に反応し、ある特定のストレスに対して特異的に反応する可能性が示された。最終審査では審査員から、OF ストレスと CFC ストレスの質的な違い、DRL 領域に存在する 5-HT 作動性神経の投射領域および DRL 領域へ神経投射を行う脳領域との関連性、5-HT 作動性神経の情動調節メカニズム、5-HT/GAD67 ニューロン内に存在するであろう GABA のもつ生理学的役割、DRL に存在するニューロンの発火特性や活動電位波形の詳細な解析、入力抵抗に関する過去の文献との比較などの質問がなされた。申請者はすべての質問に対して、自らの実験結果と過去の文献を引用し、概ね適切に回答した。本論文は、GABA 合成酵素含有 5-HT 作動性神経の生理学的特性の一端を明らかにし、その成果は情動に関連した精神疾患の病態解明の糸口となることが期待される。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。

(様式 17)

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	菅 唯志
審査担当者	主査	教授	生駒 一憲
	副査	准教授	遠山 晴一
	副査	教授	本間 さと
	副査	教授	筒井 裕之

学 位 論 文 題 名

運動能力調節因子の解明と新規運動トレーニング・運動療法の開発に関する研究

運動能力は、加齢や慢性疾患の発症、さらには生命予後に深く関与する。運動トレーニングは、骨格筋ミトコンドリア機能を高めることにより運動能力を増加させるが、それを制御する因子については不明な点が多い。本研究では、運動トレーニングによる運動能力と骨格筋ミトコンドリア機能の増加・改善におよぼす一酸化窒素 (NO) と酸化ストレスの役割について検討を行った。

研究 1 として健常マウスを用いた解析から運動トレーニング誘発性の運動能力と骨格筋ミトコンドリア機能の増加において NO の産生増加が必須の要素であることを明らかにした。また、研究 2 として糖尿病モデルマウスを用いた解析から運動トレーニング誘発性の運動能力と骨格筋ミトコンドリア機能の改善において酸化ストレスの減少が必須の要素であることを明らかにした。これらの結果から運動トレーニング誘発性の運動能力と骨格筋ミトコンドリア機能の増加・改善において NO と酸化ストレスが重要な制御因子であることを解明した。

以上の研究結果について主査や副査の教授および准教授から、①運動トレーニングに追加的に運動能力を増大させるための NO の役割について、②運動療法を代替するための抗酸化剤の可能性について、③NO と酸化ストレスの有酸素性能力以外の運動能力の効果について、④運動能力の日内変動について、⑤ヒトにおける臨床応用について、⑥今後の研究課題について等の質問を受けた。申請者は、全ての質問に対して、自己の実験データや文献的考察に基づいて概ね適切な回答をした。

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。

(様式 17)

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 祐川 敦

	主査	准教授	飛騨	一利
審査担当者	副査	教授	安田	和則
	副査	教授	鑑	邦芳
	副査	教授	三浪	明男

学位論文題名

Repair of Rabbit Osteochondral Defects by an Acellular Technique with an Ultrapurified Alginate Gel Containing Stromal Cell-Derived Factor-1

(ケモカイン SDF-1 含有高純度アルギン酸ゲルを用いた無細胞移植治療による家兎骨軟骨欠損の修復)

学位論文に置いて申請者は、1) 骨軟骨欠損部での SDF-1 タンパクの発現を免疫組織染色および WB(western blot)にて確認し、損傷後 1 週での発現上昇を示した。2) SDF-1 による宿主細胞の損傷部への遊走・集積効果を示した。3) SDF-1 含有 UPAL ゲルによる無細胞移植治療では再生軟骨の術後 16 週の肉眼および組織学的所見は他のコントロール群と比較し有意に優れていた。4) SDF-1 含有 UPAL ゲルによる無細胞移植治療では再生軟骨の生体力学的強度は正常軟骨の 81% に達した。5) SDF-1 が BMSC の細胞遊走能を促進し、細胞増殖能・軟骨分化能には直接影響しないことを *in vitro* で示した。

以上の研究内容について主査、副査の先生方から 1) OA(変形性関節症)に対する治療戦略、2) SDF-1 を人体に使用した際の具体的副作用、3) *in vivo* の実験系で集積した細胞を BMSC と同定できなかった原因、4) 家兎の骨軟骨欠損モデルにおける欠損サイズの妥当性、5) 今回の研究で用いたゲルの将来的展望、6) SDF-1 の臨床応用、に関して多くの質問がなされたが、申請者はいず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して判定した。

(様式 17)

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	清藤 直樹
	主査	教授	畠 山 鎮 次
審査担当者	副査	教授	笠 原 正 典
	副査	教授	田 中 伸 哉
	副査	教授	三 浪 明 男

学 位 論 文 題 名

軟骨特異的遺伝子破壊マウスを用いた 変形性関節症におけるスフィンゴ糖脂質の機能解析

変形性関節症 (OA) は、関節の変性・破壊により疼痛や機能障害を来す疾患で、高齢者における有病率が非常に高く、社会的問題となっている。スフィンゴ糖脂質 (GSLs) は、全身の細胞膜上に広く存在し、膜を介するシグナル伝達の中継点として非常に多様かつ重要な機能を持っている。OA 患者の軟骨では GSLs が減少しており、疾患への関与が示唆されている。本研究の目的は、変形性関節症 (OA) の病態におけるスフィンゴ糖脂質 (GSLs) の機能的役割を明らかにすることである。まず、軟骨特異的に GSLs を欠損したコンディショナルノックアウトマウス (CKO) を用いて、軟骨発生・分化における GSLs の影響を検証した。若齢では野生型マウス (WT) と CKO の表現型に差異なく、GSLs の欠損は軟骨・骨格形成に影響しなかった。次に、OA の主要因である加齢と力学的ストレスによる OA 発症に関して GSLs の影響を検証した。加齢による OA モデル (Age-associated OA) では、15 か月齢まで観察し、自然発症する OA を組織学的に評価した。CKO は、加齢に伴い MMP-13 の発現や軟骨細胞のアポトーシスの増加を起こし、WT に比べ有意に OA が進行した。力学的ストレスによる OA モデル (Instability-induced OA) では、手術的に膝を不安定化し OA を誘発したところ、CKO で有意に OA が進行した。OA の病態における主要なサイトカインである IL-1 刺激による軟骨変性モデルでは、CKO で MMP-13 の発現や NO の産生、軟骨細胞アポトーシスが亢進し、軟骨変性が進行した。これらの結果から、GSLs は軟骨の発生や分化には必須ではないが、正常な軟骨代謝を維持する上で重要な機能を持ち、さらには MMP-13 の発現や軟骨細胞アポトーシスを制御することにより OA の進行を抑制している可能性が示唆された。

審査にあたり主査、副査の先生方より研究に関する質問があり、申請者はこれらの質問に適切に回答した。この論文は OA の病態における GSLs の機能解析をした非常に有用な研究であり、発症の分子メカニズムに関するさらなる詳細な研究が必要であるが、GSLs は今後の OA 治療戦略における新しい有用な標的分子となりうるものと期待される。

審査員一同はこれらの成果を評価し、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) の学位を受ける資格を有すると判定した。

(様式 17)

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 宋 寧

主査 神谷 温之
審査担当者 副査 森本 裕二
副査 藤田 博美
副査 小山 司

学 位 論 文 題 名

Involvement of CaMKIV in neurogenic effect with chronic fluoxetine treatment

(慢性 Fluoxetine 投与による神経細胞新生における CaMKIV の関与)

Depression is a common mental disorder and among the leading causes of disability. To date, the etiology and pathogenesis of depression is not fully understood. Adult hippocampal neurogenesis has been a hot point recently because researches have shown that some antidepressant actions are neurogenesis-dependent. Therefore, efforts are focusing to see pivotal factors that are involved in adult neurogenesis. In this research, the role of Ca²⁺/calmodulin dependent protein kinase IV (CaMKIV) in adult neurogenesis was investigated; meanwhile, the possible mechanism and behavioral consequence were detected.

During the question and answer period, Prof. Yuji Morimoto asked the applicant to explain the function of adult neurogenesis and the relationship among neurogenesis, behavioral result and clinical symptoms of depression. Prof. Hiroyoshi Fujita asked the candidate to introduce the depression models and how to understand the result of CREB and behavioral test. Finally, I asked the possible mechanism that activates CaMKIV with antidepressant fluoxetine treatment and how to explain the result of cell survival.

The applicant answered the questions correctly and scientifically basing on his research and previous evidence. His performance reflects his understanding of the issues and the breadth and depth of knowledge.

This paper is the first research showing the role of CaMKIV in adult hippocampal neurogenesis with chronic antidepressant treatment. The research is well designed and performed. The results are very interesting that provide us new angle of view upon the neurobiological mechanism of antidepressant and we are looking forward to further researches. All investigators are highly complimentary about this research. Together with other prerequisite for graduation, we are in consensus that the applicant is qualified for doctor degree.

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 高橋 将成

	主査	丸 藤	哲 教授
審査担当者	副査	筒 井 裕 之	教授
	副査	西 村 正 治	教授
	副査	石 田 晋	教授

学位論文題名

Studies on the Role of invariant Natural Killer T Cells on Cardiac Hypertrophy and Failure in Mice due to Chronic Pressure Overload in Mice

(慢性圧負荷によるマウスの心肥大および心不全におけるインバリアントナチュラルキラー T 細胞の役割に関する研究)

申請者は、①大動脈縮窄術 (TAC) 後の心筋においてインバリアントナチュラルキラー T (iNKT) 細胞が浸潤、増加したこと、②NKT 細胞の欠損によって TAC 後の心筋リモデリングおよび心不全が増悪し、組織学的な心筋細胞肥大と心筋間質線維化の増大を伴っていたこと、③iNKT 細胞の欠損によって TAC 後の心筋での MMP-2 及び pro MMP-2 活性が増加したこと、④iNKT 細胞の欠損によって TAC 後の IL-10, TNF α , IL-10/TNF- α 比が低下したこと、⑤iNKT 細胞の欠損によって ERK1/2 のリン酸化が増強し TAC により更に増大したこと、⑥iNKT 細胞の活性化によって TAC 後の心リモデリングと心不全が改善したことを明らかにした。以上より、圧負荷心不全において iNKT 細胞は保護的な役割を果たしていることが明らかとなった。今回の研究は iNKT 細胞が圧負荷心不全における新たな治療標的になる事を示唆する重要な研究と考えられた。

以上の研究内容について、主査および副査の教授より、1) iNKT 細胞が圧負荷モデルでどのようなサイトカインを放出し、その下流でどのような免疫細胞の動態を示すのかについて、2) 線維化やアポトーシスにおける分子機序及び調節因子について、3) 心筋における iNKT 細胞数が極めて少量であっても強力な働きを担うメカニズムについて、4) TNF- α 、IL-10 などのサイトカインの遺伝子発現の変化の意義について、5) α ガラトシルセラミドによって iNKT 細胞を活性化させても TAC による死亡率に改善が見られなかったことについて、6) TAC モデルにおいて急激に圧負荷が生じる急性侵襲期と持続した圧負荷がかかる慢性期における iNKT 細胞の動態について、6) 今後 iNKT 細胞の圧負荷心不全におけるメカニズムを解明する上での研究展開について質問を受けた。申請者は何れの質問にたいしても、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、申請者が医学博士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。

(様式 17)

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 但馬 正樹

主査 教授 有川 二郎
審査担当者 副査 教授 瀬谷 司
副査 教授 笠原 正典
副査 教授 西村 孝司

学 位 論 文 題 名

The mechanisms of plastic conversion of IL-17-producing CD8⁺ T cells into IL-17/IFN- γ -double producing-cytotoxic CTL subset and the physiological role in autoimmune diseases.

(IL-17 産生 CD8⁺ T 細胞の可塑的变化による IL-17/IFN- γ 共陽性 CTL の誘導メカニズムと自己免疫疾患における生理的意義の解明)

この研究では、CD8⁺ T 細胞が、リンパ球が減少した環境において IL-6/腸内細菌依存的に spontaneous proliferation (SP) を起こし、Tc17 細胞の誘導を介して激しい大腸での炎症を惹起することを明らかにしている。さらに、この過程で認められる IL-17/IFN- γ 共陽性 CD8⁺ T 細胞は、本来同時に成立し得ない Type 17/Type 1 免疫応答を起こしており、これは SOCS3 の発現制御の異常によるものであることを明らかにしたものである。

審査会において、副査の瀬谷教授より腸内細菌と大腸炎との関連についての質問を受け、最近の研究の動向を報告するとともに、これまでに知られている腸内細菌と宿主の免疫系との関わりについて述べた。副査の笠原教授より、SP の分裂速度についての質問があり、すでに知られている homeostatic proliferation についての知見を踏まえ、SP との違いについて述べた。次に主査より、実験に用いた B6 マウスとは異なる系統においても病態が起こるかどうかについて質問し、BALB/c マウスで実験を行っても SP、大腸炎が起きないことから遺伝的背景もまた炎症性腸疾患の重要な因子である旨を述べた。最後に、指導教員である副査の西村教授より、これらの研究を今後どのように活かしていくのかという質問に対して、今回得られた知見を臨床応用することを念頭にさらに研究をしていきたい旨を述べた。

この論文は、免疫系を制御するさまざまな恒常性維持機構の破綻がもたらす疾患に対する新たな治療法確立への試みに対して多くの治療ターゲットを供するものであり、今後の研究をもとに臨床的な応用が期待されるものである。

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) の学位を取得するのに十分な資格を有するものと判定した。

(様式 17)

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 Titilola Serifat Braimoh

審査担当者	主査	玉城 英彦
	副査	藤田 博美
	副査	有賀 正
	副査	佐藤 典宏

学位論文題名

EFFECTS OF MATERNAL SECONDHAND SMOKE EXPOSURE AND GENE POLYMORPHISMS OF *CYP1A1*, *EPHX1* AND *NAT2* ON INFANT BIRTH SIZE

(妊婦の受動喫煙曝露と *CYP1A1*, *EPHX1*, *NAT2* 遺伝子多型が出生時体格に及ぼす影響)

申請者は (I) 日本人妊婦の受動喫煙曝露状況 (II) 妊婦の受動喫煙曝露が出生時体格に及ぼす影響 (III) 妊婦の受動喫煙曝露とたばこ煙中化学物質の代謝に關与する *CYP1A1*, *EPHX1* および *NAT2*6*, *NAT2*7* の遺伝子多型が出生時体格に及ぼす影響を検討した。本研究では、母の *CYP1A1*2C* 遺伝子多型 *A/G+G/G* 型, *EPHX1* 遺伝子多型 *His/His* 型および *NAT2*7* 遺伝子多型 *slow* 型と受動喫煙曝露の交互作用により出生時体格が低下したことが認められ、これら遺伝子多型による代謝の違いが DNA 損傷を引き起こし、胎児發育を阻害したことが示唆された。佐藤副査から出生アウトカムに悪影響を及ぼすたばこ煙中化学物質とその代謝に關与する酵素は血糖値など、他の代謝にも影響を与えるのかという質問があった。次いで、藤田副査からたばこ煙中化学物質の代謝を考える場合、これらの中間代謝物は母体と胎児とどちらに影響を与えるのか。もし、母体であれば、代謝物の影響は胎児に影響を及ぼすほど長期なのかという質問があった。また、有賀副査から、この研究では、妊婦の受動喫煙曝露指標として、コチニン値を測定しているが、曝露量と出生時体格に關連はあったのかという質問があった。最後に玉城主査から出生時体重、出生時身長と出生時頭囲との間には關連はあったのか。もし關連があったのなら、胎児發育指標として、出生時体重だけを検討しなかったのかという質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自身の研究結果や先行研究を引用して適切に回答した。

この論文は、妊娠期の能動喫煙のみならず受動喫煙および母の遺伝的感受性が胎児發育に影響を及ぼすことを明らかにした。わが国では欧米諸国と比較して、男性や子育て世代となる若い女性の喫煙率がいまだ高いことが報告されており、今後の禁煙施策の方向性を示すとともに、予防医学的研究への発展が期待される。

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て申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。

(様式 17)

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	佃 幸憲
	主査	教授	上出 利光
審査担当者	副査	教授	笠原 正典
	副査	教授	三輪 聡一
	副査	教授	三浪 明男

学 位 論 文 題 名

Ganglioside GM3 has an essential role in the pathogenesis and progression of rheumatoid arthritis

(ガングリオシド GM3 は関節リウマチの発症、進行において重要な役割を担う)

本研究の目的はガングリオシド GM3 (GM3) が関節リウマチ (RA) の発症、進行にどのように関与しているかをヒトサンプル、GM3 欠損マウスを用いて検討することである。ヒト組織、及び、collagen-induced arthritis モデルを GM3 欠損マウスを用いて作成し、検討した。ヒト滑膜における GM3 含有量は対照群である変形性関節症群と比較すると RA 群において有意に減少した。また、GM3 欠損マウスにて関節炎の増悪、Th17 細胞の増殖、刺激反応性亢進、炎症性サイトカインの血清濃度上昇が対照群である野生型マウスと比較して有意に認められた。これらの結果から、GM3 は RA において減少し、GM3 に関節炎を抑制する働きがあることが推察された。これは GM3 による Th17 細胞の増殖抑制、刺激反応性の抑制が一因と考えられる。本研究により、GM3 が RA 治療の一因となる可能性が示された。審査にあたり副査三輪教授から RA と GM3 の関連性、及び実験における手技について、副査笠原教授から GM3 欠損マウスと他疾患での関連性について、副査三浪教授から GM3 が及ぼす RA に及ぼすメカニズムについて、主査上出教授からマウス関節炎モデルの現症について質問があった。申請者はこれらの質問に適切に回答した。

この論文は GM3 の RA 発症への影響を、ヒトサンプル、GM3 ノックアウトマウスを用いて、組織学的手法、分子生物学的手法を駆使して明らかにし、GM3 が RA 治療における 1 つの重要因子になりうる可能性を見出した非常に有用な研究であり、今後の RA 治療戦略のターゲットになる可能性が期待される。

審査員一同はこれらの成果を評価し、大学院過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) の学位を受ける資格を有すると判定した。

(様式 17)

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 丁 猷軍

	主査	教授	鏡	邦	芳
審査担当者	副査	准教授	遠	山	晴 一
	副査	教授	安	田	和 則
	副査	教授	三	浪	明 男

学 位 論 文 題 名

Supersonic modification of a crystal surface by partial dissolution-precipitation treatment improves bioabsorbability of synthetic hydroxyapatite

(超音波部分溶解・再析出処理合成ハイドロキシアパタイトの生体吸収性)

本研究の目的は、超音波部分溶解・再析出処理合成ハイドロキシアパタイトの生体吸収性を評価し、その骨代替材料としての可能性を検討することである。

超音波部分溶解・再析出処理により HAp 表面微細構造を変化させた PDP-HAp を作製し、ウサギ大腿骨の骨欠損モデルを用い、HAp による置換モデルと比較して、PDP-HAp の生体吸収性を評価した。HAp はほとんど吸収されなかったのに対し、PDP-HAp は 4 週から 16 週間に 24%程度吸収された。両群とも材料内部と周囲に良好な骨形成を認めたが、16 週時には PDP-HAp で、骨形成が多かった。材料内部の破骨細胞数は経時的に減少したが、術後 4 週では PDP-HAp において多くの破骨細胞が観察された。また、破骨細胞が材料表面を直接吸収している像も観察された。In vitro 実験でも、PDP-HAp で TRAP 活性は高い傾向にあり、破骨細胞に関連する遺伝子は RANKL の発現亢進に伴って上昇していた。PDP-HAp 吸収の機序としては、破骨細胞による吸収や化学的溶解が考えられた。一方で PDP-HAp 内部には豊富な骨進入も観察されたことから、部分溶解・再析出処理は合成 HAp の吸収と骨への置換を促す有用な材料加工技術となり得ると考えられた。

口答発表の後、主査、副査から破骨細胞出現の時期の材料吸収の時期の不一致、ハイドロキシアパタイトの力学特性、PDP-Hap の臨床応用、理想的骨代替材料等に関する質問があった。いずれの質問に対しても申請者は、自己の研究結果と文献的考察に基づいて概ね妥当な回答を行った。

本研究は超音波部分溶解・再析出処理は合成ハイドロキシアパタイト(Hap)の表面微細構造を変化させ、その生体吸収性を高める技術であることと、同処理合成ハイドロキシアパタイト(PDP-Hap)は骨代替材料として臨床使用が期待されることを示した。審査員一同は臨床応用が期待される有用な研究と高く評価し、大学院過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)の学位を受ける資格を有すると判定した。

(様式 17)

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	中嶋 俊雄
審査担当者	主査 教授	佐邊 壽孝	
	副査 教授	畠山 鎮次	
	副査 教授	野口 昌幸	
	副査 教授	田中 伸哉	

学 位 論 文 題 名

口腔扁平上皮癌細胞におけるシグナル伝達アダプター分子 Crk の役割

本研究では、口腔扁平上皮癌の病理組織 29 症例、および口腔扁平上皮癌細胞株 HSC-3 を用いて、シグナル伝達アダプター分子 Crk の役割を検討したものである。特にこれまで解析されていなかった CrkI と CrkII のそれぞれの機能について、CrkI と CrkII をノックダウンした細胞にあらためて、CrkI または CrkII を再導入することで検討したものである。

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。

審査会での発表における質疑応答では、田中伸哉教授から Crk の上流分子と舌癌の関与は検討しなかったのか、口腔扁平上皮癌においては CD133 が Src を活性化することで癌幹細胞性、上皮間葉移行 (EMT) に関与することが報告されており、Crk の関与についてはさらに検討する必要がある旨の質問と発言があった。次に、野口昌幸教授からは、CrkI と CrkII と別々な抗体を用いて検討できなかったのか、症例数は適切だったのか、FAK とパピローマウイルスの関係についての質問があった。さらに、畠山鎮次教授からは、ヒトパピローマウイルスに関して子宮頸部の上皮扁平癌においては HPV16 型、18 型が発癌の主体であるが、西洋と比較し日本での発症の違いはあるのか、また、どの程度ヒトパピローマウイルスが関与しているのか、子宮頸部扁平上皮癌予防ワクチンの接種での予防の可能性についての質問があった。最後に、佐邊壽孝教授より、p53 の変異について近年薬剤耐性との関係で再評価されているが、今回用いた細胞株の p53 変異の状況について、また、CrkII の免疫染色の症例数を増やしての検討も必要だったのではないかと、HSC-3 細胞以外の口腔扁平上皮癌での Crk の解析結果についての質問があった。いずれの質問に対しても申請者は自ら行った研究やその過程で得られた知見、参考とした文献の引用をもとに的確に回答した。

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。

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 中積 宏之

審査担当者 主査 平野 聡
副査 吉岡 充弘
副査 秋田 弘俊
副査 篠原 信雄

学位論文題名

進行結腸直腸癌に対する標準的化学療法による悪心・嘔吐を予防する新規制吐薬の研究

申請者は、新規の制吐薬であるインジセトロン錠の制吐療法としての至適投与期間を探索するため、進行結腸直腸癌に対する標準的化学療法の一つである mFOLFOX6 療法施行時のインジセトロン 3 日投与群と 1 日投与群の有効性・安全性を検討するパイロット試験を行った。本研究では主要評価項目である完全嘔吐抑制率、副次評価項目である完全悪心抑制率や未救済率について、両群間で有意差はみられなかった。この結果は従来型 5-HT₃ 受容体拮抗薬の複数日投与と単回投与を比較した臨床試験と同様な傾向を示していること、FOLFOX 療法の有効性や安全性を検証した過去の臨床試験において報告される悪心・嘔吐の頻度と遜色ないことから、インジセトロンは従来型 5-HT₃ 受容体拮抗薬と効果に大きな差はみられないであろうこと、複数日投与による悪心・嘔吐の予防には上乘せ効果がない可能性が示唆された。また、有害事象について重篤なものはなく、安全に施行できた。

審査会では副査 吉岡充弘教授から FOLFOX 療法の概要、インジセトロンの特徴についての質問があった。次いで副査 秋田弘俊教授からサンプルサイズの設定根拠について、3 日間投与群の設定理由が問われた。続いて副査 篠原信雄准教授からランダム化試験とした理由についての質問があった。最後に主査 平野 聡教授より従来型薬剤との比較について、また現在の制吐療法の現状とインジセトロンの位置づけについての質問があった。申請者は得られた研究データや文献的知見を引用し、これらの問いに概ね妥当に回答した。

本研究はインジセトロンの中程度催吐性化学療法における有効性と安全性を探索的に検討した最初の論文であり、今後の制吐療法レジメンの研究において有用なデータとなることが期待される。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。

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 中村 明枝

審査担当者	主査	教授	水上 尚典
	副査	教授	有賀 正
	副査	教授	清水 宏
	副査	教授	野々村 克也

学位論文題名

Molecular Genetics Analyses of the Cause of Hypocalcemia and Hypercalcemia
(カルシウム異常をきたす疾患の分子遺伝学的解析)

本研究は、カルシウム異常症の原因となる、GATA3 遺伝子異常による HDR 症候群、カルシウム感知受容体 (以下 CASR) 異常による常染色体優性低カルシウム血症 (以下 ADH)、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症 (以下 FHH) について、患者より変異を同定し、*in vitro* にて変異体の機能解析を行ったものである。CASR では、アロステリックモデュレーターによる変異受容体の効果について検討し、将来的な治療薬としての発展性を検討した。

審査において、副査清水教授より、c. 1063delC において、NMD (nonsense-mediated mRNA decay) が起こる可能性について、また、CASR の機能喪失型変異をヘテロ接合性に有する症例の頻度について質問、指摘があった。また、副査有賀教授より、HDR 症候群における免疫異常の合併について、副甲状腺や内耳の構造異常に対する画像などでの検討について質問があった。また、副査野々村教授から、CASR のカルシウム結合によりシグナル伝達の活性は本当に同時に同程度におきるのかという質問を受けた。主査水上教授からは、FHH や NSHPT 症例における臨床症状について、今後のアロステリックモデュレーター研究の必要性についての質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自身の研究結果や過去の報告を引用して、おおむね妥当な回答をした。

本研究は、HDR 症候群での新たな臨床所見の合併の可能性について、また、Mueller 管形成における GATA3 の関与の可能性について言及している。また、カルシウム感知受容体の機能解析は、今後、受容体のシグナル伝達の機序解明に重要であり、アロステリックモデュレーターの変異受容体の機能変化の成果は、CASR 異常症の新たな治療法として期待される。

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。

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 中村 美智子

審査担当者	主査	教 授	水上 尚典
	副査	教 授	櫻木 範明
	副査	教 授	清野 研一郎
	副査	教 授	野々村 克也

学 位 論 文 題 名

MAMLD1/Mamld1 が精巣機能に与える影響

本研究は、尿道下裂の原因遺伝子の 1 つである *MAMLD1/Mamld1* (Mastermind-like domain containing 1) について、*in vitro* 実験と臨床データから、*Mamld1* が精巣のライディッヒ細胞において、ステロイド合成酵素遺伝子 *Cyp17a1* (Cytochrome P450, family 17 subfamily A polypeptide 1) の発現調節を介し、テストステロン産生に関わっていること、*MAMLD1* は尿道下裂の発症に関わるだけでなく、出生後の精巣機能にも影響を及ぼすことを示唆したものである。

審査において、副査清野教授から、*in vitro* 実験で、タンパクレベルでの証明はできたのか、マイクロアレイで変動した遺伝子の中に、*Cyp17a1* と関連する遺伝子はあるか質問があった。副査櫻木教授から、尿道下裂の発症と *MAMLD1* はどのように関連しているか、以前イタリアでダイオキシンが問題となった際に尿道下裂の発症が増加したとの報告があるかとの質問があった。副査野々村教授から、*myotubular myopathy* の遺伝形式と母親の表現型に関して質問があった。主査水上教授から、*MAMLD1* 変異陽性症例には今後加療が必要か、胎児発育不全症例に尿道下裂が多い印象を受けるが、それらを一元的に説明できるかについて検討した論文はあるかの質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自身の研究結果や過去の報告を引用し、おおむね妥当な回答をした。

本研究は、*Mamld1* が *Cyp17a1* の発現に影響を与えることを初めて報告したものであり、尿道下裂の発症機序の解明だけでなく、今後のステロイド代謝の機序の解明にも役立つものと期待される。

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単位取得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。

(様式 17)

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 野口 慶太

主査 准教授 松本 美佐子
審査担当者 副査 教授 畠山 鎮次
副査 教授 野口 昌幸
副査 准教授 神山 俊哉

学位論文題名

TRIM40 は IKK γ の Nedd8 化を促進し NF- κ B 活性を抑制することで腸管の炎症・癌化を抑制する

本研究は、RING フィンガードメインを有する TRIM ファミリータンパク質のなかで機能未知であった TRIM40 の解析を行い、マウスにおいて、正常胃・小腸及び大腸に高発現していること、ユビキチン様タンパク質である Nedd8 と結合することを明らかにした。TRIM40 は、NF- κ B シグナル伝達経路において IKK 複合体 (IKK α , β , γ) と相互作用して IKK γ の Nedd8 化を促進し、IkB α の分解、p65 の核移行を抑制することで NF- κ B 活性を負に制御することを明らかにした。また、内在性 TRIM40 のノックダウンにより TNF- α 刺激による NF- κ B の活性化が増強されることを示した。さらに、ヒト消化器疾患において病変部で TRIM40 の発現が優位に減少することを明らかにし、腸管の抗炎症作用と癌化制御に TRIM40 による NF- κ B 活性化制御の重要性が示唆された。

審査会において、副査の野口教授から、Nedd8 の発現分布、内在性 Nedd8 と TRIM40 の結合について、また TRIM40 による炎症とがんの鑑別が可能かどうか質問を受けた。副査の畠山教授より、TRIM40 による p53 など他のタンパク質の Nedd8 化の可能性、TRIM40 の臨床研究のシーズとしての可能性について質問を受けた。主査の松本准教授より、TRIM40 の細胞内局在と TRIM40 による IKK 複合体の活性制御メカニズムについて、副査の神山教授から、臨床検体における TRIM40 の発現低下の理由、臨床でバイオマーカーとして用いる場合の問題点などについて質問がなされた。申請者はすべての質問に対してその主旨を理解し、自らの研究内容と文献的考察を交えて適切に回答した。

この論文は、TRIM40 が消化管特異的に発現し、NF- κ B 活性化経路において、TRIM40 による IKK γ の Nedd8 化という既知の制御メカニズムと異なる新たな制御機構が存在することを明らかにし、腸管の炎症・癌化の抑制との関連性を示唆した点で高く評価された。今後は TRIM40 の機能の更なる解明と、臨床における TRIM40 の発現量と炎症・癌化との関連性、バイオマーカーとしての可能性の検討が期待される。

審査員一同は、これらの成果を評価し、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。

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 野澤 篤史

審査担当者 主査 丸藤 哲 教授
副査 西村 正治 教授
副査 筒井 裕之 教授
副査 久下 裕司 教授

学位論文題名

Invariant natural killer T cells are involved in aortic valvular calcification via inhibiting osteoclastic differentiation in uremic apolipoprotein-E deficient mice
(インバリアントナチュラルキラーT細胞は破骨細胞分化を抑制することで、腎不全アポリポ蛋白E欠損マウスにおける大動脈弁石灰化に参与する)

申請者は、高脂肪食を投与した腎不全アポリポ蛋白E欠損（ApoE KO）マウスで α ガラクトシルセラミド（ α GC）を用いたインバリアントナチュラルキラーT（iNKT）細胞の活性化によって大動脈弁の石灰化が進行したこと、この現象がiNKT細胞により分泌されたIFN- γ とIL-4により局所における破骨細胞の分化が抑制され骨芽細胞の分化が優位となるために生じたことを証明した。このことは世界ではじめて、大動脈弁石灰化におけるiNKT細胞の役割を明らかにした研究結果である。大動脈弁狭窄症は現状では有効な内科的治療法が存在せず、主要な組織所見である石灰化の進展防止は循環器領域において重要な課題であり、今回の研究はiNKT細胞の活性化制御が大動脈弁狭窄に対する新たな治療標的になる可能性を示唆する重要な研究である。

以上の研究内容について、主査および副査の教授より、1) α GCがiNKT細胞の活性化に特異的であるかについて 2) iNKT細胞の活性制御を石灰化の治療に結びつけるために今後明らかにする必要がある事項について 3) 石灰化を評価した今回の腎不全モデルと他の動脈硬化モデルとの相違点について 4) 大血管組織でのIFN- γ 、IL-4の亢進に対してTNF- α は変化を認めなかった点について 5) 大動脈弁石灰化以外の全身における石灰化（血管石灰化や骨密度など）について 6) 臨床応用する場合にヒトでiNKT細胞の活性化を確認する方法および、異常に活性化したiNKT細胞を制御する方法について 7) マクロファージの活性化とそれに引き続く炎症性変化の関与について質問を受けた。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、申請者が医学博士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。

(様式 17)

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 羽田 政平

	主査	平野 聡
審査担当者	副査	志田 壽利
	副査	秋田 弘俊
	副査	武藏 学

学位論文題名

Helicobacter pylori 除菌後の血清ペプシノゲン値を用いた胃癌高危険群の分類に関する検討

ペプシノゲン(以下 PG)法は胃粘膜萎縮の検出に有用であるが、除菌後には大きく変動する。本研究より *H. pylori* 除菌後の血清 PG 値を用いて胃癌高危険群を分類することが可能であり、胃癌サーベイランスの効率化に寄与するものと考えられた。

審査会では学位論文内容の発表後、副査 武藏 学教授から PG I と PG II で除菌後の変化の仕方が異なる理由について質問があった。次いで副査 志田壽利教授から分化型胃癌の発生は萎縮性胃炎、未分化型胃癌の発生は胃粘膜の炎症との関与が申請者より示されたことに対して、分子生物学的に胃癌発生の機序について質問があった。さらに副査 秋田弘俊教授から、PG I /II:4.5 で除菌後の内視鏡検査間隔を胃癌高危険群は 2 年、それ以外の群は 3 年とした設定根拠について質問があった。最後に主査 平野 聡教授から総括の言葉があり、除菌療法失敗症例の頻度とその場合の内視鏡検査間隔について質問があった。申請者は得られた研究データや文献的知見を引用し、これらの問いに概ね妥当に回答した。さらに主査から学位論文の表題について「胃癌高リスク群の集約化」が適切な表現ではない可能性を指摘されたため、「胃癌高リスク群の分類」に変更した。

本研究は *H. pylori* 除菌後の血清ペプシノゲン値を用いて胃癌高危険群を分類できる可能性に言及した初の論文であり、*H. pylori* 除菌後の胃癌サーベイランスに貢献することが期待される。

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。

(様式 17)

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 羽原 美奈子

審査担当者	主査	教授	生駒一憲
	副査	教授	山本有平
	副査	准教授	遠山晴一
	副査	教授	寺沢浩一

学位論文題名

特発性大腿骨頭壊死症患者に対する生活の質研究

本研究は、特定疾患に認定されている、特発性大腿骨頭壊死症（ION）患者を対象とした。患者ニーズに関するインタビュー調査、無記名自記式質問紙票による QOL 評価で、ION 患者の生活実態とケアの在り方を検討することを目的とした。その結果、患者ニーズとして 4 ニーズが、また身体的 QOL に関連が強い 2 因子、精神的 QOL に関連が強い 4 因子が抽出された。申請者は患者支援を行う際、これらの患者ニーズや QOL 研究で明らかになった視点を重視し、地域での各種政策の基礎資料として、これらの視点を考慮していくことの必要性を強調した。

質疑応答では、山本教授から ION 以外の QOL 研究、他疾患との比較について質問がなされ、ION が精神的にも社会的にも支援が必要であるという特徴が明示される期待がある旨の助言が得られた。遠山准教授からは、ION 発症にステロイド治療が関与していることを前提に、患者からの医療不信に関する表出やニーズはなかったか、さらにその際の精神的 QOL との関連、ADL 障害と精神的 QOL との関係について質問がなされた。また SF8 の使用に関し下位項目の検討は厳しいという助言を得た。寺沢教授より質的研究について、グループ面接導入の理由、データの分析方法と意思決定の方法に関する質問がなされた。最後に、生駒教授よりグループ面接の方法論、患者ステロイド治療率と治療時期、調査結果をどう生かしていきたいかの質問があった。

いずれの質問に対しても、申請者は自身の研究から得られたデータや分析結果、考察、先行研究などから概ね妥当に回答した。

この論文は、薬の副作用も関与しているとみられる ION といった稀な疾患のケアの在り方を問う最初の論文である。ION 患者の QOL を社会的視点から分析した点でも高く評価できる。

審査員一同は、これらの成果を評価し、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。

(様式 17)

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 藤 井 泰

主査 教授 田 中 真 樹
審査担当者 副査 教授 小 山 司
副査 教授 寶 金 清 博
副査 教授 佐々木 秀 直

学 位 論 文 題 名

社交不安障害の認知機能に関する研究

社交不安障害(Social anxiety disorder; SAD)を認知機能障害の観点から検討することを目的とし、神経認知機能に関しては神経心理学的検査が、社会認知機能については表情認知に関する機能画像研究が行われた。神経心理学的検査では、SAD 患者に実行機能の障害が示唆され、その障害が SAD の重症度と関連していることが示された。表情認知研究では、SAD 患者では親近性に関連するとされる後部帯状回と視線の方向に関連するとされる楔部に血流低下を認め、情動識別の困難さの背景として、情動への過敏性以外に親近性の低さや視線の向け方の特異性などが関連していると考えられた。

質疑応答では、寶金清博教授より、ストレスと検査環境の関連および情動識別の SAD とうつ病の相違点について、佐々木秀直教授からは、認知機能障害と発達との関連および気分障害と SAD の関連について、田中真樹教授からは、従来診断である対人恐怖と SAD の相違、性格傾向と SAD との関連、fMRI の加算マップの比較対象、親近性と臨床症状の関連について、小山司教授からは、本研究を踏まえての今後の展望について質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は SAD および関連疾患に関するこれまでの研究結果を引用し、また、今回の研究結果をふまえて、これまで明確になっている部分と今後検討されるべき課題についての的確に解答した。

この論文は、SAD の病態を認知機能の観点から検証した臨床研究の論文として高く評価される。今後、さらに研究を継続することにより、SAD の認知機能障害の生物学的基盤や治療反応性との関連など臨床応用に資することが期待される。

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。

(様式 17)

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 藤田 裕美

	主査	教授	田 中 伸 哉
審査担当者	副査	教授	岩 永 敏 彦
	副査	教授	高 田 賢 蔵
	副査	教授	松 野 吉 宏

学 位 論 文 題 名

ヒト腫瘍における NKG2D リガンドの免疫組織化学的発現プロファイルの解析

本研究は、NK 細胞の活性化分子である NKG2D リガンドの多様性と腫瘍における組織発現の関係を明らかにすることを目的とし、第一章では、主要なヒト上皮性腫瘍における NKG2D リガンドの組織発現プロファイリングを行い、特定の癌種でリガンド選択的に発現が有意に変化することを示した。また、腫瘍化に伴う細胞ストレスにより誘導されるリガンド発現が、転写因子による制御に依存していることを示唆した。第二章では、乳癌 167 症例を用いた網羅的解析を行い、各リガンドと様々な因子との関連を、特定のリガンドでは p53 が制御に関与している可能性を示した。

発表後、副査の岩永教授より、腫瘍周囲にある NK 細胞、抑制性のシグナル (HLA-class I) についての検討の有無、染色の局在について質問が出された。引き続き副査の高田教授より NKG2D リガンドの生理作用、p53 との関連、染色判定の基準、臨床応用への発展への展望、ADCC 活性との関連等の質問があった。主査の田中教授より NKG2D の機能、NK 細胞と腫瘍の関係、NKG2D リガンド発現と腫瘍回避、血液腫瘍との関連、乳癌の Molecular subtype との関連の有無について質問があった。副査の松野教授より、子宮頸癌のみ別のグループに分類した結果に対する考察、ウイルス感染の関与した癌、扁平上皮と NKG2D リガンドとの関係について質問がなされた。

いずれの質問に対しても、申請者は実際のデータや文献的考察に基づいて妥当な回答をした。

本研究は、NKG2D リガンドのヒト組織における組織横断的な網羅解析を行った初めての検討であり、ヒト腫瘍における NKG2D リガンドの発現や多様性の理解を深めるために大きく貢献したと認められる。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過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。

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	古瀬 優太
	主査	教 授	水上 尚典
審査担当者	副査	教 授	森本 裕二
	副査	教 授	西村 正治
	副査	教 授	有賀 正

学 位 論 文 題 名

RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN PREVENTS LUNG DAMAGE IN A RAT MODEL OF NEW BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

(遺伝子組換えヒトエリスロポエチンは新型気管支肺異形成モデルラットの肺障害を予防する)

胎児ラットを LPS に暴露することによって作成した New BPD モデルに対し、生後のエリスロポエチン投与による肺の組織学的変化を検討した研究である。新生児の肺にエリスロポエチン受容体が発現していること、およびエリスロポエチン投与により New BPD の肺障害が軽減することを検討した初めての報告であり、New BPD モデルに生後エリスロポエチンを投与することで肺胞の半径が有意に縮小し、表面積および単位体積あたりの個数が有意に増加することが示された。審査において、副査森本教授から。このモデルと成人の急性肺障害のモデルの違い、New BPD の発症時期についての質問があった。副査西村教授から、エリスロポエチン投与により生存率や体重増加が変わらなかつた理由、EPO 受容体は定常的に発現しているものなのか、ヒトの成人にも発現しているのかという質問と、改善したメカニズムがわからないのが残念であるとの指摘があった。副査有賀教授から、ヒトのエリスロポエチンをラットに使うことの可否について、ヘマトクリットが変わらなかつた理由についての質問があった。主査水上教授から、エリスロポエチンの肺保護作用に関する臨床研究の存在について質問があった。最後に、副査西村教授から、発表者自身はエリスロポエチンの肺保護作用の一番の原因は何だと考えるかとの質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自身の研究結果や先行研究を引用し、おおむね妥当な回答をした。

この論文は、New BPD に対するエリスロポエチン投与の肺保護作用をラットを用いて初めて明らかにしたことで高く評価され、現在有効な治療法がないヒト New BPD に対する新たな治療法開発に資することが期待される。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や修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。

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 細井 勇人

	主査	教授	今村 雅寛
審査担当者	副査	准教授	田中 淳司
	副査	教授	清野 研一郎
	副査	教授	平野 聡

学位論文題名

VLA-4, または VLA-5 を介した刺激を加えた癌特異的 CD8 陽性 T 細胞による輸注療法に関する研究

本論文では VLA-4、VLA-5 を介した刺激が腫瘍特異的 T 細胞の増殖、生存、エフェクター機能、輸注による抗腫瘍効果を向上させることが示された。また、この効果を T 細胞輸注療法の臨床試験に用いて、より効果的な治療法が開発される可能性が示唆された。

審査会での質疑応答では、4人の審査担当者より以下の質問および確認がなされた。副査清野研一郎教授より、インテグリンが各種細胞に及ぼす作用に関する過去の論文等の知見および刺激培養後のT細胞の分化について質問があった。また、副査田中淳司准教授より、高い抗腫瘍効果を示した抗CD3+抗CD28刺激群に関する解釈およびFAK阻害剤によって誘導された高いアポトーシスについて関与している可能性のあるFAK以外の経路について質問があった。次に、副査平野 聡教授より、輸注後のT細胞の生体内残存性の評価法について、担癌7日目のマウスモデルを用いた意義について、さらにCH-296が癌細胞の増殖能を向上させる可能性に鑑み、万が一CH-296が誤輸注される危険性とその対応策について質問があった。最後に、主査今村雅寛教授より、今後CH-296初期刺激をヒトの臨床試験に応用するにはエフェクター機能の向上によるサイトカインストーム等の重篤な副作用を起こす可能性とその際に考えられる対応策について、ヒトとマウスとのマルチファンクショナル性の程度が違う理由について、VLA-5からの刺激が細胞増殖、抗アポトーシス作用に関与していない可能性について質問があった。

いずれの質問に対しても申請者は自らの研究内容やその過程で得られた知見、文献的考察を交えて概ね適切に回答した。

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）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。

(様式 17)

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 宮 下 ちひろ

主査 教授 玉 城 英 彦
審査担当者 副査 教授 寺 沢 浩 一
副査 教授 有 賀 正
副査 教授 佐 藤 典 宏

学 位 論 文 題 名

一般生活環境レベルのヒト胎児期 PCBs・ダイオキシン類曝露が出生時体格と
生後 18 か月時の免疫アレルギーに及ぼす影響

申請者は (I) 日本の妊婦血の PCBs・ダイオキシン類濃度に関連する要因, (II) PCBs および抗エストロゲン様 PCBs の胎児期曝露と出生時体格との関連, (III) PCBs・ダイオキシン類の胎児期曝露が生後 18 か月時のアレルギー・感染症リスクに与える影響を検討した。本研究では (I) 妊娠中の飲酒および牛肉摂取は PCBs・ダイオキシン類濃度を増加させ, また, 妊婦の北海道居住期間および分娩年の経過は PCBs・ダイオキシン類濃度を低下させた。また, (II) 母体血中抗エストロゲン様 PCBs 濃度と出生時体格の間で有意な関連は認めなかった。さらに, (III) ダイオキシン類の胎児期曝露は生後 18 か月の中耳炎発症リスクを特に男児で増加させ, 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF はこの影響にもっとも関与することが示唆された。

玉城教授から多変量解析を用いた結果に対する妥当性の質問があった。寺沢教授から倫理審査の重要性に関する質問があった。有賀教授から乳幼児の 18 か月のアレルギー・感染症発症リスク評価に関して質問があった。佐藤教授から飲酒とダイオキシン類濃度との関連について質問があった。いずれの質問に対しても, 申請者は実際のデータや文献的考察に基づいて適切に回答した。

この論文は一般生活環境においてダイオキシン類の胎児期曝露が免疫系に影響を与え, 乳幼児期の感染症リスクを増加させる可能性を示した点で高く評価され, 今後, 免疫機能が発達しアレルギー症状の診断が明確になる学童期まで追跡調査することにより, さらに PCBs・ダイオキシン類の次世代の健康影響についても評価することができると期待される。

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て申請者が博士 (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。

(様式 17)

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 吉岡 直也

	主査	教授	今 村 雅 寛
審査担当者	副査	教授	畠 山 鎮 次
	副査	教授	山 本 有 平
	副査	教授	清 水 宏

学 位 論 文 題 名

Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis
(迅速免疫クロマトグラフィー法を用いた血清グラニューライシン測定はスティーブンスー
ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症の発症予測に有用である)

重症薬疹であるスティーブンスージョンソン症候群や中毒性表皮壊死症の早期診断は臨床的に重要な課題である。両薬疹発症前の患者血清では、他の通常薬疹の患者や健常人の血清よりも血清グラニューライシン濃度が有意に増加していたことより、血清グラニューライシン濃度の推移が重症薬疹の早期診断マーカーになり得ると考え、血清グラニューライシンを検出する迅速免疫クロマトグラフィー法を用いた検査キットを開発し、その早期診断に有用であること明らかにした。さらに、重症薬疹の包括的研究として重症薬疹モデルマウス作製の検討も行った。

審査会において、副査の畠山鎮次教授より、重症薬疹モデルマウスを作製する上で免疫不全マウスである NOG マウスを使用した理由、グラニューライシンの産生細胞と産生機序および作用機序について問われた。次に、副査の山本有平教授から、重症薬疹に対するグラニューライシン検査キットの特異性、重症薬疹の重症度と血清グラニューライシン濃度との相関性について問われた。次に、主査の今村雅寛教授より、他のアポトーシス誘導タンパクであるパーフォリンやグランザイムと重症薬疹との関連性について問われた。最後に、副査で指導教授の清水 宏教授から、今後の展望について問われた。

この論文は、重症薬疹の発症早期では通常薬疹の症状を呈し、臨床的に鑑別が困難であるにもかかわらず、発症早期の血清グラニューライシン濃度を検討することで、それらの早期診断を可能にする簡易な迅速診断キットの開発に成功したことで高く評価された。今後の解析を重ねることで、本研究成果が重症薬疹の新しい診断や治療、予防のアプローチ法のひとつになり得ることが期待される。

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。

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 吉田 繁

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 清水 宏
副査 教授 瀬谷 司

学位論文題名

皮膚創傷治癒における NKG2D システムの機能に関する研究

本研究において、申請者はマウス NKG2D リガンド H60c が皮膚創傷治癒に重要な役割を担うことを明らかにした。抗 H60c モノクローナル抗体を用いた蛍光免疫染色により、H60c は創傷部位のケラチノサイトで発現誘導される主要な NKG2D リガンドであることが示された。また、創傷部位に H60c-NKG2D 結合阻害抗体を投与することで、表皮に常在する dendritic epidermal T cells (DETCs) の活性化が抑制され、keratinocyte growth factor-1 遺伝子の転写が低下し、創傷治癒が遅延することを示した。さらに、H60c 遺伝子が食道、眼、舌、膺などの組織でも転写されていることを示した。これらの結果から、申請者は H60c-NKG2D の相互作用が DETCs の活性化を介して創傷治癒に関与していると結論し、H60c が体表面における免疫監視や恒常性維持に重要な役割を果たしていることを示唆した。さらに、本研究の成果が慢性創傷患者の治療に応用される可能性についても言及した。

約 30 分に及ぶ発表の後、副査の瀬谷教授、清水教授、笠原教授、及び主査の西村教授より、H60c タンパク質の発現様式、創傷治癒評価方法、非常在性 $\gamma\delta$ T 細胞の創傷治癒への関与等についての質問があったが、申請者はいずれの質問に対しても、過去に行われた自身の実験結果や、関連論文の内容を引用するなどして適切に回答した。

この論文は、H60c-NKG2D が皮膚創傷治癒に重要な役割を担っていることを明確にし、さらに H60c が体表面における免疫監視や恒常性の維持に関与している可能性を示唆した点が高く評価された。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院博士課程における研鑽や取得単位も併せ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと判定した。

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 吉田 貴之

主査 教授 笠原 正典
審査担当者 副査 教授 上出 利光
副査 教授 瀬谷 司
副査 教授 西村 正治

学位論文題名

LPS 投与急性肺障害モデルマウスにおける肺胞腔の好中球浸潤と
酸化ストレスの関係に関する検討

急性肺傷害は様々な疾患を背景として急性の非心原性の肺水腫を呈する肺疾患である。本研究では lipopolysaccharide (LPS) を気管内投与したモデルマウスを用いて、気管支肺胞洗浄 (BAL) 液の炎症細胞、特に好中球や様々な酸化ストレスマーカーが、肺組織や肺傷害の程度をどの程度反映するかについて詳細な検討をおこなった。本研究の結果、BAL 液の好中球は肺組織の好中球と有意に相関するが肺傷害の修復が起こる前に速やかに消退すること、BAL 液の酸化ストレスマーカーは肺組織の酸化ストレスと相関しない一方で肺傷害の程度を反映すること、さらに LPS 投与後に肺胞腔に集積する好中球の酸化ストレス活性が炎症の時相で異なることが明らかとなった。

質疑応答では、①今回マウスモデルで得られた結果がヒトの場合に当てはまると考えることができるか、②肺胞腔から好中球が消退した後もその活性である MPO が遷延していたのは好中球が原因と考えられるか、③今後ヒトにおいて、BAL 液中の良い活動性のマーカーについて検討するうえで重要なことはなにか、などの質問があった。申請者は、①LPS の腹腔内投与などの他のマウスモデルでの検討が必要であること、②好中球活性の変化以外に、MPO のクリアランスが低下している可能性が考えられること、③急性肺傷害における BAL 液の解釈として、好中球数のみではなく、その活性や酸化ストレスの総量を評価することが活動性の評価において重要であることを説明した。

この論文は、急性肺傷害における BAL 液と肺組織の経時的変化について詳細に検討した点において高く評価され、今後はヒトにおける有用な活動性マーカーの検索を目的とした研究への進展が期待される。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。

(様式 17)

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 若狭健太郎

主査 教授 瀬谷 司
審査担当者 副査 准教授 田中 淳司
副査 教授 佐邊 壽孝
副査 教授 今村 雅寛

学位論文題名

細胞死による誘発抗原と樹状細胞応答に関する研究

本研究は現在まで理解が及んでいない新規のサイトカイン誘導シグナルの修飾が TLR と補体レセプターの関与する食食において食食細胞に起きうることを示唆した論文であり、自然免疫系における補体の新たな役割の解明を目指した研究である。すなわち、培養細胞の死細胞を用いたマウス食食系とそれを抗体・補体処理した時のマクロファージのサイトカイン産生の大規模な変化を明らかにしている。また、その解析のために新たな死細胞特異抗体を作製したこともツールとして重要である。C3 欠損マウス血清を用いると MT1 食食マクロファージの LPS-依存性 IL-10 産生は起きなくなったので、補体の誘起する食食促進とともに免疫抑制も補体レセプターを介したものであることを示唆した。しかし、如何なる補体レセプターとシグナルがこの IL-10 産生に関与するかは今後の問題である。マクロファージの LPS シグナルは一般に MyD88 と TICAM-1 (TRIF) アダプターによって NF- κ B, IRF-3 の活性化に帰結し、炎症性サイトカインと I 型インターフェロンの産生を誘起することが知られているが、これらの経路と補体レセプターの経路が如何にクロストークするかも今後の解析に残されている。重要なポイントは補体依存性の食食で免疫の抑制が起きて来る可能性があることであり、これは過剰な炎症や自己免疫を防ぐ自然の応答であるかもしれない。補体欠損患者に SLE や他の自己免疫疾患が必ず付随するのは補体系が免疫活性化の終息に関与することを強く示唆している。本研究は、感染症やがんにおける細胞死が新たな補体の機能を誘起しうるという意味で、今後の発展性が期待される。研究は不完全な終了に見えたが、申請者は今後の実験への発展性も含め、現在ある実験結果に基づいた精一杯の論理的な回答を示した。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。

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 渡邊 郁剛

主査 教授 三輪 聡一
審査担当者 副査 教授 久下 裕司
副査 教授 趙 松吉
副査 教授 石川 正純

学位論文題名

分子イメージングを用いた糖尿病治療薬の体内動態解析及び薬効評価に関する研究

申請者は、論文の前半では、GLP-1 を糖鎖修飾することにより、肝臓への放射能集積が低下し、血漿中 TCA 不溶画分の放射能濃度が上昇することを示し、論文の後半では、^{99m}Tc 標識アネキシン A5 が 1 型糖尿病モデルマウスの膵ラ氏島に高く集積することを示すとともに、分子イメージングを用いることにより、創薬研究及び個別化治療に有用な情報を提供できると報告した。

論文の前半の質疑応答として、ペプチドの放射標識に ¹²³I 及び ¹²⁵I を用いた理由を問われ、半減期を考慮し、in vivo イメージングに ¹²³I を用い、組織摘出法に ¹²⁵I を代用したと回答した。また、糖鎖修飾 GLP-1 の選択について問われ、薬効及び入手し易さを考慮し、本修飾体を選択したと回答した。また、肝臓における GLP-1 の結合様式について質問があり、特異的結合（GLP-1 受容体）及び非特異的結合があると回答した。また、GLP-1 の排泄機序について問われ、腎排泄を介した尿排泄が主であると回答した。

論文の後半の質疑応答として、膵β細胞のアポトーシスの in vivo イメージングの実現可能性について問われ、マウスでは ^{99m}Tc 標識アネキシン A5 以外のアポトーシスプローブを用いる必要があり、1 型糖尿病患者ではアポトーシスの頻度が少ないことが懸念点であると回答した。また、マウス膵臓を摘出する時点についての指摘があり、今後の検討課題であると回答した。

本論文の前半は *Annals of Nuclear Medicine* 誌にて高く評価され、後半は *Journal of Nuclear medicine* 誌にて査読中であるが、1 型糖尿病の診断及び治療に寄与することが期待される。

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。