

(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。