

(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 神田 真聡

審査担当者	主査	准教授	北村	秀光
	副査	教 授	笠原	正典
	副査	教 授	畠山	鎮次
	副査	准教授	森松	組子

学 位 論 文 題 名

Invariant natural killer T 細胞における interferon-gamma 産生の分子機序の解明
(Molecular mechanism of interferon-gamma production in invariant natural killer T cells)

本研究では、invariant natural killer T (iNKT) 細胞における interferon-gamma 産生において、Basic helix-loop-helix, family member e40 (Bhlhe40)が T-bet の補因子として働き、ヒストン H3-K9 アセチル化を変化させることを示した。

審査にあたり、副査の森松組子准教授から iNKT 細胞での日内リズムに関する質問があり、申請者は CD4 陽性 T 細胞においては、Bhlhe40 は日内変動を示さないと報告されており、iNKT 細胞においても、時計分子のフィードバックが働かずに日内リズムを呈さないのではないかと回答した。さらに、本結果は Bhlhe40 に新しく見つかった働きかという質問があり、申請者は、Bhlhe40 には Sp1 と協働し、Survivin の転写活性を上昇させるという報告もあると回答した。副査の笠原正典教授からは、本現象は iNKT 細胞に特異的かどうかという質問があり、申請者は、Th1 細胞においても Bhlhe40 と T-bet が結合することが共免疫沈降で示されたが、IFN- γ 産生は Bhlhe40 の有無により差がなく、これは Bhlhe40 と T-bet の複合体の存在量が少ないことが原因と推察すると回答した。また、副査の畠山鎮次教授からは、EL-4 のノックダウンの実験系に関する質問があり、申請者は ionomycin への反応性が MEF では不十分であり、EL-4 を用いて実験を行ったと回答した。最後に主査の北村秀光准教授から当該研究の臨床応用と自己免疫疾患について質問があり、申請者は、がん治療において、*ex vivo* で誘導した iNKT 細胞の IFN- γ の産生能が低いと抗腫瘍効果も低く、Bhlhe40 の関与の可能性も考えられ、この状態を改善することができれば iNKT 細胞の臨床応用が実現する可能性もあると述べた。また、Bhlhe40 ノックアウトマウスが自己免疫様病態を示すことから、SLE 患者にも Bhlhe40 の変異を有している可能性はあると考えられるので、今後検討を進めていきたいと述べた。

この論文は、iNKT 細胞における IFN- γ 産生において Bhlhe40 の重要性を新たに示した点において高く評価され、今後更なるその分子メカニズムの解明や臨床応用が期待される。

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）の学位をうけるのに十分な資格を有するものと判定した。