

(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 高島 謙

	主査	教授	村上	正晃
審査担当者	副査	准教授	森松	組子
	副査	教授	笠原	正典
	副査	教授	有賀	正

### 学 位 論 文 題 名

ウイルス感染・腫瘍に対する自然免疫応答の制御機構

(Regulatory mechanisms of the innate immune response to virus infection and tumor)

第一章において自然免疫受容体 MDA5 の新規制御因子 RIOK3 の同定とその制御機構について報告された。審査にあたり、まず副査の有賀教授から抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎患者における自己抗体の産生機序と MDA5 の制御機構の関連について質問があり、申請者はこの病型では過剰な MDA5 の活性化により多量体形成が促進され、MDA5 の構造が変化し、ネオアンチゲン化している可能性があるかと回答した。また副査の笠原教授より MDA5 とそのファミリー分子である RIG-I について類似および相違する点の説明を求められた。申請者は MDA5 と RIG-I はそのドメイン構造は類似するが、RIG-I の C 末端領域はそれ自体が抑制活性をもつ一方で、MDA5 の C 末端領域にはそのような機能はなく他の制御因子の存在が示唆されたこと、また RIG-I もリン酸化による抑制を受けるが、その責任酵素は異なることを回答した。副査の森松准教授から MDA5 の C 末端領域のみでも多量体は形成されるのか質問があり、申請者は確認できていないが、他のグループの結晶構造解析の結果より示唆されている旨を回答した。次に第二章として、腫瘍微小環境では宿主及び腫瘍細胞の DNA 認識経路を介し、NK 細胞依存的な抗腫瘍免疫応答を引き起こしていることが報告された。主査の村上教授よりこの現象への制御性 T 細胞やその他の細胞の関与について質問があったが、申請者はその点についての検討は行っておらず、様々な免疫細胞の関与についても検証が必要であると回答した。

この論文は、多様な疾患に関わる自然免疫応答の制御機構を分子レベルで明らかにし、今後の様々な疾患に対する自然免疫応答を標的とした治療への応用が期待される。

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) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。