

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

山中 弘之

主論文の題目
および

題目 Interferon Regulatory Factor 7 は Invariant Natural Killer
T 細胞活性化の調節因子として作用する

掲載誌・審査委員

掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 2015;42:233-242

主査 鈴木 登

副査 山田 秀裕

副査 鈴木 真奈絵

[論文の要旨・価値]

Invariant Natural Killer T(iNKT)細胞はその特徴として、抗原刺激を受けることで多様なサイトカインを迅速、大量に産生して、このあとに続く獲得免疫系を効率よく誘導するために重要な役割を担っている。iNKT 細胞では、その活性化やサイトカイン産生制御機構の詳細は不明である。学位申請者は遺伝子欠損マウスを用いて、Interferon Regulatory Factor 7 (IRF7)が iNKT 細胞の分化誘導、活性化状態に与える影響を解析した。iNKT 細胞では IRF7 の mRNA 発現は定常状態で強く認めており、CD3/CD28 抗体刺激を行うと IRF7mRNA の発現増強が認められた。IRF7 欠損マウスでは野生型マウスと比べて CD4+T 細胞と CD8+T 細胞では差異を認めないが、iNKT 細胞のみの有意な減少を認めた。野生型マウス iNKT 細胞に比べて IRF7 欠損マウス iNKT 細胞では CD3/CD28 抗体刺激後の IFN γ mRNA 発現は低下していた。T 細胞活性化マーカーの一つである CD69 の発現は IRF7 欠損マウス iNKT 細胞で著明に減少していた。IRF7 は樹状細胞において、Toll 様受容体を介する I 型インターフェロン産生に関わることは知られていたが、T リンパ球系への IRF7 の関与はこれまで報告されていなかった。学位申請者は本研究を通して IRF7 が iNKT 細胞の分化と活性化に量的・質的に関与する事をはじめて明らかにした。そこでは T 細胞抗原受容体を介する細胞内刺激伝達系が重要に関わることを示唆された。今後の基礎的な研究の進展のみでなく、臨床的にも抗腫瘍免疫への応用が期待される最初の重要な知見であり、学位授与に値すると判断した。

[審査概要] 主査と副査 2 名に数名の陪席者の出席のもとで、6 月 12 日午前 11 時より教育棟 5 階セミナー室 3 で審査会が開催された。冒頭に 20 分間の分かりやすい PC を用いたプレゼンテーションがあり、その後、40 分程度で質疑応答を行った。Interferon Regulatory Factor 7 に着目した理由、IRF 欠損マウスにおいて iNKT 細胞が減少しているメカニズム、野生型 iNKT 細胞では ifng の遺伝子発現が二峰性である理由、T 細胞活性化マーカーである CD69 が IRF7 欠損マウスの iNKT 細胞で低下しているメカニズムなど多彩な質問に対してほぼ適切な回答を行った。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

オリジナリティの高い論文を作成しており研究能力と専門的学識を十分兼ね備えており、研究発表、質疑応答を通じて審査における態度は誠実で謙虚で、さらに礼儀正しかった。英語に関しては引用文献の一つを指定して、和訳を行いその読解力も十分と判断した。総合的に学位授与に値する人物と判断した。