

**論 文 審 査 の 要 旨**

筆頭著者（学位申請者）氏名

品川 尚志

主論文の題目

および

掲載誌・審査委員

題 目

T cells Upon Activation Promote Endothelin1 Production in Monocytes via IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  (活性化した T 細胞は IFN- $\gamma$  と TNF- $\alpha$  を介して単球からのエンドセリン産生を誘導する)

掲載誌 Scientific Reports 2017;7:14500

主査 山野 嘉久

副査 鈴木 真奈絵

副査 清水 潤

[論文の要旨・価値]

<背景・目的>エンドセリン (ET-1) は血管内皮細胞由来の血管収縮因子であり、肺高血圧症の主要な病態形成因子であることが知られている。近年、ET-1 と膠原病性肺高血圧症などの免疫病態との関係を示す様々な報告があるが、ET-1 と免疫細胞との具体的な関係性は不明である。そこで本研究では、免疫系細胞における ET-1 産生機構について検討した。

<対象・方法>マウス脾細胞および健常人 (20 名) 由来の末梢血単核球細胞 (PBMC) を用いて、固相化抗 CD3 抗体で刺激し、培養上清中の ET-1 濃度、IFN- $\gamma$  濃度を ELISA にて経時的に測定した。また ET-1 産生細胞を同定するために刺激後 PBMC を免疫染色で評価した。次に、PBMC から磁気ビーズで分離した T 細胞と単球をトランスウェルで隔てた条件において、活性化 T 細胞由来の液性因子による単球からの ET-1 産生刺激について評価し、本実験系における各種サイトカイン (IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) 阻害抗体の影響を解析した。またマウス由来細胞を用いたトランスウェル実験系で、抗原特異的細胞傷害性 T 細胞の刺激による、単球からの ET-1 産生に対する抗 IFN- $\gamma$  および抗 TNF- $\alpha$  抗体の阻害作用について検討し、さらに血管内皮細胞と単球特異的な ET-1 遺伝子欠損マウス由来の単球を用いて ET-1 産生を評価した。

<結果>マウス脾細胞およびヒト PBMC の T 細胞刺激により、IFN- $\gamma$  産生とそれに引き続く ET-1 産生を認め、免疫染色により ET-1 産生細胞は CD14 陽性細胞 (単球) であることを示した。トランスウェル実験系において、活性化 T 細胞由来の ET-1 産生は認められず、単球由来の ET-1 産生を確認し、その ET-1 産生は抗 IFN- $\gamma$  および抗 TNF- $\alpha$  抗体によって阻害された (P<0.01)。マウスの系においても、単球由来の ET-1 産生を認め、抗 IFN- $\gamma$  および抗 TNF- $\alpha$  抗体によって阻害された (P<0.001)。また ET-1 遺伝子欠損マウス由来の単球では、野生型とは異なり ET-1 産生が消失した。

<考察・価値>本研究によって、ヒトおよびマウスの免疫系では血管内皮細胞非依存的に ET-1 を産生していることが判明し、そのメカニズムとして、活性化 T 細胞による IFN- $\gamma$  および TNF- $\alpha$  を介した単球への ET-1 産生誘導機構が存在することを証明した。このように本論文は、T 細胞の活性化を伴う自己免疫性疾患や慢性ウイルス感染症などにおける、免疫細胞による血管系への新しい病態形成機構の存在を示唆する学術的意義の高いものであり、価値ある研究として学位に値すると判断した。

[審査概要]

審査は、約 20 分の発表と約 40 分の質疑応答が行われた。発表内容はよくまとめられており、これまでの研究の背景や未解決点、研究仮説、研究方法、結果や考察にわたり、わかりやすい発表であった。質疑応答では、実験方法の詳細、実験結果の再現性、実験結果に対する解釈の論理性、本研究の限界、本研究で判明した新規病態の血管病変形成における位置づけ、今後の研究課題など、多岐にわたる質問があり、概ね適切な回答が得られた。

**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]

研究手法に関する細かい質問にも適切に回答し、実際に苦労して研究に取り組んだ様子がよく理解できた。質問に対しても文献報告に基づいて論理的に回答し、本研究領域に関する専門的知識を習得していると判断した。さらに本研究をもとに次の研究課題にも取り組んでおり、研究への関心が高く、十分な研究能力を獲得していると判断した。英語読解力は英文文献の一部を指定し、その場での和訳により十分な読解力があると判断した。また発表や質疑応答を通して誠実で礼儀正しく、真摯な態度に終始しており、学位授与に値する人物であると判断した。