

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	伊藤 美菜子
論文審査担当者	主 査	微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦	
	内科学	鈴木 則 宏	微生物学・免疫学	本 田 賢 也
	解剖学	松 尾 光 一		
学力確認担当者：			審査委員長：鈴木 則宏	
			試問日：平成27年12月 4日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Bruton's tyrosine kinase is essential for NLRP3 inflammasome activation and contributes to ischemic brain injury (ブルトン型チロシンキナーゼがNLRP3インフラマソームの活性化に重要であり、脳虚血障害に寄与する)				
<p>本研究では、Bruton's tyrosine kinase (BTK) がNLRP3インフラマソームの活性化に重要であり、BTKがアダプター分子であるNLRP3とASCとに結合することによってインフラマソーム形成およびIL-1<math>\beta</math>産生を促進することを明らかにした。さらにIL-1<math>\beta</math>が増悪化に関与すること知られているマウス脳虚血再灌流(脳梗塞)モデルを用いて、BTK阻害剤イブルチニブがインフラマソームの活性化と脳梗塞後炎症を抑制し、その結果梗塞体積および神経症状を軽減することを示した。</p> <p>審査では、脳虚血時にインフラマソームを活性化させる刺激は何かを問われた。ATPやK<sup>+</sup>であると考えられているが完全には解明されていない。そこで自ら試験管内で脳組織抽出液をマクロファージに添加する実験を行ったが、同定には至らなかったと回答された。次にBTKがインフラマソームの活性化にどのように関与するのかを問われた。NLRP3やASCと結合することによってインフラマソーム複合体に組み込まれることが重要であると考えているが、BTKによるリン酸化の必要性については現在試験管内キナーゼ反応法などを用いて検討していると回答された。さらに脳梗塞モデルでのBTK阻害剤の効果がIL-1<math>\beta</math>を介しているかどうか問われた。IL-1<math>\beta</math>欠損マウスを用いた脳梗塞実験ではBTK阻害剤の効果が見られなかったため、IL-1<math>\beta</math>を介していると考えていると回答された。これについて審査員よりIL-1<math>\beta</math>を外から投与してBTK阻害剤の効果を検討する実験があればさらに強固な証明になると助言がなされた。次に脳梗塞モデルにおいて脳内に浸潤するマクロファージの由来や浸潤の機構について尋ねられた。現在のところCCR2陽性の炎症性マクロファージであることは分かっているが浸潤の機構についての詳細は十分解明されていないと回答された。これに関してマクロファージの浸潤は虚血再灌流後12時間後に認められ、24時間後から漸増するが、24時間後にはすでにIL-1<math>\beta</math>を産生しているため24時間後にイブルチニブを投与しても傷害抑制効果がないことが付け加えられた。またマクロファージの浸潤は虚血後の再灌流のためではないか、と問われたが、永久閉塞モデルでも梗塞巣へのマクロファージやリンパ球の浸潤が認められことが報告されている、今後永久閉塞モデルでもイブルチニブの効果を検証したいと回答された。最後に脳梗塞の治療にIL-1<math>\beta</math>の阻害ではなく、BTK阻害剤を用いる利点について問われた。脳虚血時は易感染性が問題となるが、BTK阻害剤はNLRP3に特異的に作用するために細菌やウイルス感染によって起こる他のインフラマソームを介したIL-1<math>\beta</math>産生には影響しないため、IL-1<math>\beta</math>全体を阻害することによる易感染性を回避できるのではないかと回答された。</p> <p>以上、本研究には今後さらに検討すべき課題が残されているものの、NLRP3インフラマソーム制御因子BTKの同定と脳梗塞への治療応用への可能性を示した点において、有意義な研究であると評価された。</p>				