

論文審査の要旨及び担当者

| 報告番号 | ① 乙 第 | 号 | 氏 名 | 駒 井 恭 子 |
|--|----------|----------|-----------------|---------|
| 論文審査担当者 | 主 査 | 微生物学・免疫学 | 吉 村 昭 彦 | |
| | 微生物学・免疫学 | 小 安 重 夫 | 解剖学 | 松 尾 光 一 |
| | 微生物学・免疫学 | 本 田 賢 也 | | |
| 学力確認担当者： | | | 審査委員長：小安 重夫 | |
| | | | 試問日：平成29年 6月13日 | |
| (論文審査の要旨) | | | | |
| 論文題名：Role of scavenger receptors as damage-associated molecular pattern receptors in Toll-like receptor activation (スカベンジャー受容体はダメージ関連分子パターンの受容体として機能し Toll様受容体を活性化する) | | | | |
| <p>本研究では炎症時にDAMPs (danger-associated molecular patterns) として作用することが知られているHigh-mobility group box 1 (HMGB1) の受容体として、新たにクラスAスカベンジャー受容体を同定した。同定したスカベンジャー受容体は、マクロファージにおいてToll-like receptor 4 (TLR4) と協調して働き、HMGB1認識と炎症性サイトカイン産生に寄与することを明らかにした。</p> <p>審査では、まずクラスAスカベンジャー受容体競合阻害薬として用いたマレイル化ウシ血清アルブミン (maleylated-bovine serum albumin : M-BSA) の特異性について問われた。M-BSAは負電荷を帯び、既知のクラスAスカベンジャー受容体に結合して阻害する。しかし、クラスA受容体に分類されるMsr1とMARCOを欠損したマクロファージでもHMGB1の取り込みが検出され、その取り込みはM-BSAによって阻害されることから、Msr1とMARCO以外のクラスA受容体にもM-BSAは結合する可能性が高いと回答された。マウスを用いた<i>in vivo</i>の実験において、M-BSAの効果がクラスAスカベンジャー受容体の阻害によるという直接の証拠はないのではないかと指摘されたが、今後、M-BSAの特異性を明らかにすることで、HMGB1に対する受容体の全貌を明らかにすることが出来る可能性があると回答された。次に、HMGB1の結合によりM1タイプのマクロファージはサイトカインを放出し、M2タイプのマクロファージはHMGB1のクリアランスを行なうというモデルを提唱しているが、実際に役割が完全に分かっているのか問われた。これに対し、M1タイプでもHMGB1の細胞内への取り込みが観察されているが、細胞内に取り込まれたHMGB1と細胞表面のHMGB1の機能的な差異は調べられておらず、本研究で提唱したモデルに対して更なる検証が必要であると回答された。最後に、骨髄細胞から顆粒球単球コロニー刺激因子によって分化誘導したものをM1タイプ、マクロファージコロニー刺激因子で分化誘導したものをM2タイプと定義して実験に使用したが、その根拠を問われるとともに、同一の単球分画からM1タイプとM2タイプを誘導してから検討すべきではなかったかと指摘された。これに対し、既報の論文を参考にしたこと、細胞表面抗原の発現パターンで見るとM1/M2のタイプとして問題は無かったと考えられるが、指摘の通り、インターフェロンγとインターロイキン4等で分化誘導した細胞でも今後検討したいと回答された。</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、クラスAスカベンジャー受容体がTLR4の共受容体として機能し、HMGB1による効率的なTLR4の活性化に寄与すること、またスカベンジャー受容体が炎症性疾患の治療標的となりうる可能性を示した点で有意義な研究であると評価された。</p> | | | | |