

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	鈴 木 麻 友
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	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：小安 重夫	
			試問日：平成27年11月11日	
<b>( 論 文 審 査 の 要 旨 )</b>				
論文題名：Spred1, a Suppressor of the Ras-ERK Pathway, Negatively Regulates Expansion and Function of Group 2 Innate Lymphoid Cells (Ras-ERK経路抑制因子Spred1による2型自然リンパ球制御機構)				
<p>近年、喘息等のアレルギー応答に2型自然リンパ球 (group 2 innate lymphoid cell; ILC2) が関与することが報告されている。本研究では、パパイイン誘導性喘息をモデルとし、ERK経路抑制因子<i>Spred1</i>の欠損マウスを用いて解析を行い、ERK経路が転写因子GATA3の安定化を介してILC2の増殖、生存、サイトカイン産生能を制御し、喘息病態の悪化に寄与することを明らかにした。</p> <p>審査では、マウスモデルを用いた実験結果が、ILC2以外の細胞による影響を排除できていない点について問われた。これについて、実験で用いた急性喘息モデルはIL-33とILC2に依存していることが知られているものの、IL-33受容体はマスト細胞などにも発現しており、さらにマスト細胞は<i>Spred1</i>によって増殖やサイトカイン産生が制御されていることがすでに報告されているため影響は否定できない。ILC2の除去やILC2を欠損するマウスに<i>Spred1</i>欠損マウス由来ILC2を移入するなどの実験などによって検証する必要があったと回答された。次にIL-33の下流であるNF-<math>\kappa</math>Bの関与について問われた。NF-<math>\kappa</math>BはILC2においてはサイトカイン産生に寄与しないことが既に報告されているので、本研究においてはその影響を排除できると回答された。さらに<i>Spred1</i>やERKがILC2の発生に関与する可能性、および他臓器のILC2への影響について問われた。リンパ球前駆細胞では<i>Spred1</i>の発現が低いこと、骨髄中の未熟ILC2の数および肺における定常状態でのILC2の数が野生型と<i>Spred1</i>欠損マウスでかわらないことから、<i>Spred1</i>は主に炎症時にIL-33に応答する成熟ILC2の制御に寄与していると推測される。また脂肪組織のILC2は<i>Spred1</i>欠損の影響を受けなかったので<i>Spred1</i>およびERK経路は肺のILC2で特に重要である可能性があるとして回答された。またILC2においてERKを活性化するのはIL-33が主要かと問われたが、IL-33以外にもIL-2やIL-25もERKを活性化する可能性があるが、本急性喘息モデルはIL-33に依存性が強いのでIL-33を中心に検討を行ったと回答された。さらにERK活性化の可視化を試みたかと問われ、実際に試験したことはないものの、一細胞レベルで経時的に観察することでERK活性化のオシレーションが観察されれば、本研究で提唱している<i>Spred1</i>によるIL-33-ERK経路のネガティブフィードバックがより強力に証明されるだろうと回答された。また抗サイトカイン抗体による細胞染色についても問われたが、細胞数が少ないために成功しなかったと回答された。</p> <p>以上、本研究ではさらに検討すべき課題を残しているものの、ILC2の機能を制御する新たな因子を同定した点で有意義な研究であると評価された。</p>				