

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	田 中 拓
論文審査担当者 主 査 内科学 福 永 興 壺 微生物学・免疫学 本 田 賢 也 医学部（日吉） 藤 猪 英 樹 微生物学・免疫学 石 垣 和 慶 学力確認担当者： 審査委員長：本田 賢也 試問日：2025年 2月12日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Sectm1a Depletion Promotes Neutrophil Recruitment during Pneumococcal Pneumonia (肺炎球菌性肺炎において上皮細胞に発現するSectm1aと好中球遊走の関連に関する研究)				
本研究では、肺炎球菌性肺炎を起こしたマウスモデルにおいて上皮細胞優位に発現するSecreted and transmembrane 1a(Sectm1a)という新規の分子に注目し、感染応答におけるその役割の解明が試みられた。1型インターフェロンにより上皮細胞でのSectm1a発現が誘導されることをin vitro実験で示し、$\gamma\delta$T細胞-IL-17A産生経路の修飾により、感染早期の好中球応答に関与することをin vivo実験により示す内容であった。 審査では、肺炎球菌感染早期における1型インターフェロンの産生細胞が何であるか、そのシグナルを受け取った上皮細胞の分子経路とSectm1a発現の関係性についての考察が問われた。1型インターフェロン産生細胞としてはマクロファージや樹状細胞が挙げられること、またSectm1aの発現がNFkB-RelAに依存しないことが回答された。Interferon regulatory factor 9 (IRF9)/ Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) 1/ STAT2により構成されるInterferon-stimulated gene factor 3 (ISGF3)複合体の関与についての評価、また公共データベースを用いたエピジェネティクスの影響についての考察が今後の課題となると考えられた。また、肺炎球菌性肺炎モデル以外の感染症においても1型インターフェロン・Sectm1aを中心とした応答は同じと予想できるか問われた。IL-17Aと好中球遊走は生体にとって保護的である場合とそうでない場合があり、感染の起因菌・ウイルスおよびその感染量によっても異なる。本研究では侵襲性のある肺炎球菌（血清型3）を用いているが、限局性の肺炎を起こす程度の弱い刺激と考えられ、インフルエンザウイルス感染後二次性肺炎球菌感染のような強い肺傷害を起こす場合には、好中球が細菌排除の機能を喪失し肺傷害を起こすことが優位になってしまう。これらの刺激の質や強さによって好中球応答の質が異なることが回答された。また、$\gamma\delta$T細胞の枯渇実験において、抗体投与により枯渇が実際にできるかの確認について問われた。TCR$\gamma\delta$抗体を用いた$\gamma\delta$T細胞枯渇では、フローサイトメトリーによる観察でもその枯渇処理が確実に行われているかの判定が困難であったため、実験系として研究上の制限となることが回答された。また、in vitro実験で用いられたAir-liquid interface (ALI) 培養実験の手法や応用性について問われた。この手法が、基底細胞をtranswellにおいて拡大培養させ、その後3週程度頂端側を気腔に曝すことで分化培養を可能にできること、また上皮細胞の実験系として広く活用されるようになっており、培養した上皮細胞に対する感染実験なども可能であることが回答された。また、$\gamma\delta$T細胞という少ない細胞集団の差が、生存率という大きな表現型の差につながるものと考えられる妥当性を問われた。WT・Sectm1a^{-/-}マウスにおける$\gamma\delta$T細胞・IL-17A産生の差は少ないが、あくまで初期応答の変化であるため、その後に追従する好中球性ケモカイン（Cxcl1、Cxcl2など）や好中球応答の差が大きく生まれるものと推察できることが回答された。 以上から本研究は、1型インターフェロンとSectm1a発現に関する分子経路がエピジェネティクスの領域も含めて明確でないこと、生体実験における$\gamma\delta$T細胞の枯渇実験の正確性が不十分であることなど課題点があるものの、上皮細胞のin vitro実験系の確立、フローサイトメトリーを用いたIL-17A産生能の評価、$\gamma\delta$T細胞の表面抗原に注目した組織ホーミング性質の影響などが検討され、Sectm1aが肺炎重症化を予防するための治療介入点になりえる可能性を示した点で有意義な報告であると評価された。				