

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	藤田 康平
<p>論文審査担当者 主査 歯科・口腔外科学 中川 種昭</p> <p>内科学 金井 隆典 微生物学・免疫学 小安 重夫</p> <p>解剖学 松尾 光一</p> <p>学力確認担当者：岡野 栄之 審査委員長：金井 隆典</p> <p style="text-align: right;">試問日：2020年 2月26日</p>				
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>論文題名：Cell-autonomous FLT3L shedding via ADAM10 mediates conventional dendritic cell development in mouse spleen (マウスの脾臓においてADAM10を介した細胞自律的なFLT3Lの放出は樹状細胞の分化を制御する)</p> <p>古典的樹状細胞 (conventional dendritic cells) のサブセットcDC1とcDC2の分化はサイトカインFlt3L (FMS-like tyrosine kinase 3 ligand) に依存するがその機序は明らかになっていない。本研究では膜型プロテアーゼのADAM10 (A Disintegrin and metalloproteinase 10) に注目し、cDC2がADAM10を介して膜型Flt3Lを切断し、自ら切断したFlt3Lが分化と維持に機能することを示した。</p> <p>審査では、ADAM10に注目した経緯について質問があった。ADAM10と機能が重複するADAM17^{fllox/fllox}/Sox9Creマウスが皮膚炎を呈することから、ADAM10^{ADC}マウスを製作し表現型について検索し、樹状細胞の分化異常に注目したと回答された。増加したCD11b^{hi}Esam⁻DCはどのような細胞かと質問があった。単球型由来の細胞が考えられると回答された。肺のcDCをフローサイトメトリーのデータについて、遊走性樹状細胞と居住性樹状細胞以外の細胞は何かと質問された。B細胞や形質細胞様樹状細胞など、cDCとは別の血球系の細胞が考えられると回答された。ADAM10^{ΔMX1}マウスの表現型について問われた。Mx1Cre x ROSA26YFPマウスでは、約9割のDCに加え、T細胞の一部にYFPの発現が見られ、T細胞への影響が少なかったと回答された。なぜFlt3Lを投与することでcDC1とcDC2はともに回復するのかと問われた。Flt3Lの受容体であるFlt3の発現はcDC2よりもcDC1で多いことから、血中を循環するFlt3Lを優先的に獲得するが、外部からの過剰量のFlt3Lの投与ではcDC1のみならずcDC2の分化も回復したと考えられると回答された。Flt3Lの投与で、他臓器への影響について質問があった。脾臓以外の臓器については解析していないが、脾臓においてもT細胞やB細胞などの分化にも影響する可能性が高いと回答された。コンディショナルKOマウスの解析を行う際に、疾患モデルなどと組み合わせたかという質問があった。現在、脾臓特異的に表現型が現れるADAM10^{ADC}の様な疾患モデルはなく、また、CpGを投与するウイルス感染モデルを模倣したが、著変を認めなかったと回答された。cDC1とcDC2の機能の相違は解析できるのか今後の解析の方針について質問があった。分子では、Tspan8Cの介在など報告がある、また、Notch関連のmRNAではHesやHeyなどの低下をみとめ、Notchシグナリングと関連する遺伝子なども解析することでより詳細なADAM10の機能が証明されると考えられると回答された。</p> <p>以上、実験法や機能解析をさらに検討する必要があるものの、様々な免疫学的解析を用いた長期にわたる精緻な研究により、cDC2の脾臓特異的变化にADAM10とFlt3Lが関与することを明らかにした点で有意義な研究であると評価された。</p>				