

## 論文審査の要旨

|   |                |    |       |
|---|----------------|----|-------|
| 博士の専攻分野の名称  | 博 士 ( 工 学 )    | 氏名 | 堀 采 音 |
| 学位授与の要件   | 学位規則第4条第①・2項該当 |    |       |
| <p>論 文 題 目</p> <p>Discovery of novel immunosuppressive roles of intravenous immunoglobulin (IVIg)<br/>(免疫グロブリン製剤 (IVIg) が有する新たな免疫抑制作用の発見)</p>   |                |    |       |
| <p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 河 本 正 次 印</p> <p>審査委員 教 授 秋 庸 裕 印</p> <p>審査委員 教 授 黒 田 章 夫 印</p>   |                |    |       |
| <p>〔論文審査の要旨〕</p> <p>免疫グロブリン療法は病態コントロールの困難な難治性の自己免疫疾患や重症感染症などに適用されており、著明な免疫抑制作用を主徴とした治療法である。本法に用いられる免疫グロブリン製剤 (IVIg) は献血由来の健常者血液から得た精製免疫グロブリン G (IgG) 画分を主成分としているが、その多彩な免疫抑制作用ならびに優れた奏功機序を規定する分子機構の詳細については未解明のままである。それゆえ、IVIg の適用は重篤患者や小児等に限定されており、本剤の薬理標的を用いた分子標的薬の開発も立ち遅れているのが現状である。本研究では、IVIg の標的細胞サブセットを再定義するとともに、その免疫抑制機構を解明することを目的とした。本論文では、まず緒言において背景と課題及び本研究の目的が明示されている。第一章では、IVIg の B 細胞に対する新たな免疫抑制作用の発見に係る研究成果が記載されている。第二章においては、本薬剤の活性化 T 細胞に対する直接的な免疫抑制作用を見出すと共に、その分子機構の解明を試みている。また総括では、当該研究成果を用いた分子標的薬の創製に向けての今後の展望などが議論されている。</p> <p>第一章では、IVIg が未刺激の定常状態 B 細胞に直接作用し、その恒常性増殖を抑制することを明らかにしている。まず著者は、IVIg が未刺激白血球の恒常性増殖を阻害すること、この増殖抑制効果が精製 B 細胞でも再現されることを示している。また、IVIg 刺激が定常状態 B 細胞の凝集塊形成も誘導することも見出している。更に IVIg の定常状態 B 細胞に対する恒常性増殖抑制ならびに凝集塊形成誘導効果は IgG 受容体 (CD16/CD32) や B 細胞接着分子 (CD18) を介することなく発揮されていることも明らかにしている。以上の結果から著者は、IVIg が定常状態 B 細胞に直接作用し、新規の機構にてその恒常性増殖を抑制すると結論している。</p> |                |    |       |

第二章では、IVIg が T 細胞に直接作用し、その活性化を抑制することが示されている。まず著者は IVIg が T 細胞活性化刺激を好んで抑制することに着目し、本分子が T 細胞抗原受容体 (TCR) 架橋刺激に伴う T 細胞の活性化を著明に抑制することを突き止めている。また同抑制効果は精製 T 細胞においても認められること、内在性の制御性 T 細胞 (nTreg) を必要としないこと、誘導性の制御性 T 細胞 (iTreg) の増加を認めないことから、著者は IVIg が non-Treg サブセットである conventional T 細胞に直接作用し、TCR シグナルを負に制御することによって免疫抑制効果を発揮するモデルを提出している。更に著者は、本モデルの立証にも取り組み、IVIg 刺激が実際に TCR シグナル伝達経路を遮断していること、またその分子機序として TCR 近傍のシグナル伝達分子群が IVIg 刺激により調節を受けている証拠を見出している。以上の結果から著者は、IVIg が従来の抗原提示細胞や Treg を介した間接的 T 細胞活性化抑制モデルとは異なり、conventional T 細胞を直接の標的とした免疫抑制作用を発揮しうると結論している。

本研究から、IVIg が免疫系の活性化状況に応じて異なる白血球サブセットを標的とすることにより多彩な免疫抑制作用を発揮するという、本分子の全く新たな作用機序が明らかとなった。一連の研究成果は IVIg の奏功機序解明に必須の知見を与えるばかりでなく、難治性炎症疾患の制圧に資する次世代型の抗体医薬および分子標的薬の開発においても有益な指針を与えることが期待される。よって本論文の著者は、博士 (工学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。

備考 審査の要旨は、1,500 字程度とする。