

氏名	板倉 淳哉
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第5651号
学位授与の日付	平成30年3月23日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Spred2-deficiency Protects Mice from Polymicrobial Septic Peritonitis by Enhancing Inflammation and Bacterial Clearance (Spred2欠損マウスは炎症反応の増強および細菌排除能の亢進を示し、多種細菌性敗血症性腹膜炎に抵抗性を有する)
--------	--

論文審査委員	教授 松下 治	教授 草野展周	教授 大原直也
--------	---------	---------	---------

学位論文内容の要旨

代表的な細胞内シグナル伝達経路である MAPK 経路は、自然免疫および獲得免疫において重要な役割を担っていることが報告されている。生体内には MAPK 経路を抑制するタンパク質も存在しており、その中の1つに Spred2 がある。今回我々は Spred2 のノックアウトマウスを用い、敗血症性腹膜炎モデルを作製することで、敗血症における MAPK 経路の働きを調べた。

Spred2 ノックアウトマウスにおいては、MAPK 経路が抑制されないため、より強い炎症応答が起こると予想された。実際、野生型に比してより多くの細胞浸潤やサイトカイン濃度高値が認められ、生命予後は延長した。また、これらの炎症応答の亢進は、ノックアウトマウスの腹腔内マクロファージが補体レセプターを強発現していることが原因であり、さらに MAPK 経路が補体レセプターの発現に強く関わっていることが示唆された。

論文審査結果の要旨

免疫系においてMAPK経路は重要な役割を担っている。他方、Spred2はMAPK経路を抑制するタンパク質である。

本研究では、Spred2のノックアウト(KO)マウスを用いた腹膜炎モデルにより、敗血症におけるMAPK経路の役割について検討した。KOマウスでは野生型に比し、炎症細胞の浸潤が多く、サイトカイン濃度が高値で、生命予後が延長した。マクロファージの貪食能亢進も認められた。補体レセプター(CR)の強発現が認められたため、MAPK経路はCRの発現を介して炎症反応を亢進すると推察された。

委員からは、対象菌種の妥当性、マクロファージの殺菌能、リポ多糖への不純物購入の可能性、MAPK経路の上流に想定されるシグナル分子と受容体、動物種による病像の差異等、多数の質問があった。本研究者は、この研究で得られた知見を踏まえつつ何れの質問にも具体的に回答した。

本研究は、MAPK経路とCR発現や炎症反応との関連について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。