

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	小森 崇矢
論文題目	糖脂質によって誘起される新しいタイプの遅延型アレルギー応答		
(論文内容の要旨)			
<p>結核菌細胞壁を構築する脂質群は、酸アルコールに対する抵抗性 (抗酸性) を規定するだけでなく、菌の生存や病原性に深く関与する。とりわけ、特有の長鎖脂肪酸であるミコール酸やミコール酸含有糖脂質は、結核菌細胞壁の基本骨格を形成し、さらに宿主免疫系との相互作用の結果として、ダイナミックに変容する。強いアジュバント作用を有するトレハロースジミコール酸 (TDM) は細胞壁を構築する主要なミコール酸含有糖脂質と考えられていたが、宿主内に侵入した結核菌においてはTDMの産生が抑制され、自然免疫系からの逃避が成立する。さらに、宿主由来グルコースを基質としたミコール酸転移反応によりグルコースモノミコール酸 (GMM) が産生され、細胞壁構築が維持される。したがって、GMMに対する宿主免疫応答を解明することは、結核制御の本態を知る上で極めて重要である。そこで本研究では、ウシ結核菌ワクチン株であるBCGを感染させたモルモットを用い、皮内にGMMを接種することにより誘起される免疫応答を解析した。</p> <p>まず GMM をリポソームに取り込むことにより、効率的に T 細胞応答が誘導できることを確認した。次に、BCG 感作あるいは非感作モルモットに GMM リポソームを皮内接種し皮膚反応を経時的にモニターしたところ、感作個体においてのみ、48 時間をピークとした局所の硬結を観察し、組織学的には単核球を主体とした浸潤を認めた。これらは、結核菌分泌蛋白質である purified protein derivative (PPD) によって惹起されるいわゆる古典的な遅延型アレルギー応答の基準を満たすものであり、糖脂質を標的とした遅延型アレルギー応答の存在が初めて実証された。一方、GMM に対する応答は、T helper (Th)1 型サイトカイン産生にシフトしており、Th1 型サイトカインと Th2 型サイトカインの両方の産生がみられる PPD 特異的応答との違いが明らかとなった。</p> <p>以上より、GMM に対する遅延型アレルギー応答は、結核防御に働く Th1 応答を主体としており、Th1 応答を抑制する Th2 応答を伴わないことから、結核防御免疫成立の重要な指標となることが示された。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

結核菌などの抗酸菌は、他の細菌には見られない多量の脂質を含有した細胞壁を有する。この極めて疎水性の高い細胞壁構築は、抗酸菌の特徴である抗酸性を規定するだけでなく、結核病態の形成にも深く関与している。とりわけ抗酸菌特有の長鎖脂肪酸であるミコール酸やミコール酸含有糖脂質は、さまざまな生物活性を有するとともに、宿主免疫応答の標的分子となる。したがって、これらの分子に対する生体応答の解明は、結核病態の理解や制御法の確立に貢献することが考えられる。このような視点から申請者は、宿主由来のグルコースを基質としたミコール酸転移反応により新生されるグルコースモノミコール酸 (GMM) に着目し、ウシ結核菌弱毒化ワクチン株であるBCGを接種したモルモットにおけるGMM特異的免疫応答を個体レベルで解析する研究を展開した。

まず、高度に疎水性のGMMをリポソームに取り込ませることにより、GMMを効率的に水系溶媒に分散させることが可能となり、抗原性が著しく上昇することを見いだした。次にBCG接種を受けたモルモット皮膚にGMMリポソームをチャレンジすると、皮膚硬結を伴う顕著な生体応答が誘起されることを観察した。この応答は、1) 感作を必要とするメモリー応答であること、2) チャレンジ後2日をピークとした遅延型応答であること、3) 組織学的に単核球の浸潤を主体とすること、以上の3点から、IV型アレルギー応答 (遅延型アレルギー応答) の定義を満たすものであった。一方、このGMM特異的応答は、脂質抗原提示分子であるCD1に依存し、極度にTh1型サイトカイン産生にシフトした応答である点で、旧来知られていたタンパク質抗原に対する遅延型アレルギー応答とは性格を異にしていた。

したがって本研究は、糖脂質に対する新しいタイプの遅延型アレルギー応答を実証するとともに、この応答が結核防御免疫成立の指標となる可能性を示した点、学術的にもまた医学的にも重要な研究である。

以上より、本論文は博士 (生命科学) の学位論文として価値あるものと認めた。

また、平成23年10月13日論文公聴会を開催し、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日