








学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 355 号	氏 名	森 山 宗 仁
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	小林 隆志 	
	副査氏名	松浦 恵子 	
	副査氏名	伊波 英克  印	
<p>論文題目 Toll-like receptor 4 plays an important role to enhance bacterial clearance from the nose in synergy with triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-1 expression on polymorphonuclear neutrophils (好中球における TLR4 と TREM-1 の協調的作用により鼻咽腔からの細菌クリアランスが促進される)</p> <p>論文掲載雑誌 International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology</p> <p>論文要旨 近年、好中球における Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM-1) が、Toll-like receptor4 (TLR4) と協調的に働くことで、細菌の貪食能を含めた自然免疫応答を増強することが明らかになってきた。そこで、上気道におけるこれら分子の重要性を明らかにするため、野生型 C3H/HeN マウスと TLR4 変異型 C3H/HeJ マウスの鼻咽腔内にインフルエンザ菌を感染させ、局所粘膜免疫応答(細菌のクリアランス、好中球の浸潤、TREM-1 の発現)を比較解析した。 C3H/HeN マウスでは、インフルエンザ菌感染 6 時間後に細菌数がピークに達し、12 時間後には細菌数は激減していたが、C3H/HeJ マウスでは感染 6 時間後のピーク時の細菌数は C3H/HeN マウスの 2 倍以上あり、その後の細菌クリアランスも明らかに遅れて、72 時間後でも多くのインフルエンザ菌が残っていた。組織学的解析および鼻腔洗浄液中の好中球数の解析により鼻腔粘膜への好中球の浸潤を評価したところ、C3H/HeN マウスでは感染 6～24 時間後に多数の好中球浸潤を認めたが、C3H/HeJ マウスではその数が激減していた。このとき TREM-1 を発現する好中球の割合も C3H/HeJ マウスで低下していた。同様に、感染 6 時間後、12 時間後に C3H/HeN マウスで見られる鼻腔粘膜内の TREM-1 mRNA 発現の上昇や鼻腔洗浄液中の可溶性 TREM-1 濃度の上昇も、C3H/HeJ マウスでは明らかに低下していた。 本研究によって、鼻咽腔において TLR4 が細菌クリアランスに重要であり、これには鼻咽腔に遊走する好中球とその表面に発現する TREM-1 が関係していることが示唆された。また、可溶性 TREM-1 濃度が、急性副鼻腔炎における炎症の客観的指標となる可能性が示され、新たな診断法の確立につながると思われる。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値すると判断した。</p>			

~~最終試験~~
の結果の要旨
学力の確認

審査区分 課・ 	第 355 号	氏 名	森 山 宗 仁
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	小 林 隆 志 	
	副査氏名	松 浦 恵 子 	
	副査氏名	伊 波 英 克 	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. C57BL/6系統のTLR4-KOマウスを使用した方が結果は明瞭だと思われるが、なぜC3H系統を使用したのか。 2. C3H/HeJ, C3H/HeNの違いはTLR4の塩基配列の違いだけではないと思うが、下流のシグナルや他の遺伝子での違いはあるのか。 3. 可溶性TREM-1はどのような機序で産生されるのか。また、可溶性TREM-1の生理的機能は何か。 4. 組織切片の厚さが6μmというのは厚くないか。 5. 一匹当たり何枚くらいの切片を作製したのか。また何枚の切片のいくつの視野の細胞数を数えたのか。 6. フローサイトメトリー解析では何個の細胞を解析したのか。 7. Fig. 5ではC3H/HeJでTREM-1のmRNA発現に強い誘導が見られないが、Fig. 4のデータと矛盾していないか。 8. インフルエンザ菌のNTHi strain以外の株でも同様の結果が得られるのか。また、肺炎球菌ではどうか。 9. 浸潤した細胞は好中球のみであったのか。 10. 好中球の浸潤に差が出た原因となるケモカイン等の分子として何が考えられるか。 11. TREM-1はTLR4以外の他のTLRやIL-1Rの刺激でも誘導されるのか。 12. TREM-1以外の他の遺伝子にもmRNA発現に差は見られたか。特に下流の遺伝子の発現に差はあったか。 13. 好中球の数の差とTREM-1の発現レベルの差は同じ意味なのか。 14. Fig. 4のデータから、一つの好中球に発現するTREM-1の発現レベルには大きな差がないと言えるのか。 15. TREM-1の発現は、TLR4と協調的に働くとしたらNF-κBの関与が考えられるがどのように制御されているか？ 16. TREM-1のligandとしてHMGB1があげられるが、どこから供給されると考えられるか？インフルエンザ菌を食した好中球がバーストしてHMGB1が供給されることが考えられるのか？ 17. TREM-1の遺伝子発現の増加と可溶性TREM-1の増加は好中球の活性化により同じこととして起きるのか。 18. TLR4とTREM-1との関係について、下流のシグナルに相乗効果はみられたか。あるとしたら、どのようなシグナルのクロストークが考えられるのか。 <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。