

氏名・本籍	石川 真実 (兵庫県)
学位の種類	博士 (理工学)
報告番号	甲第 109 号
学位授与の日付	平成 31 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
論文題目	食食能評価系の確立と マクロファージ活性化メカニズムの包括的解析
審査委員	(主査) 教授 西方 敬人 (副査) 教授 川上 純司 (副査) 教授 藤井 敏司 (副査) 講師 齊藤 泰之 (神戸大学大学院医学研究科)

## 論文内容の要旨

抗原が体内に侵入した際に、自然免疫系の細胞による初期攻撃が抗原の排除に重要である。その中でもマクロファージは、抗原を迅速に貪食し排除する細胞であるとともに、貪食した抗原の情報を獲得免疫系に伝え免疫系全体を誘導する役割を担っている。本研究では、マクロファージの活性化を定量的に測定できる新たな評価系を確立した。その評価系では、多様な状態のマクロファージの食食能の評価が可能であり、また 5 分程度のごく短時間の刺激で活性化される迅速な活性化を評価できることが明らかとなった。その利点を活用することで、白斑に対する PAPLAL (白金ナノコロイドとバラジウムナノコロイドとの混合物) の作用や ALA+SFC (5-アミノレブリン酸とクエン酸第一鉄との同時投与) の免疫系調節作用に対してマクロファージの活性化が関与する基礎科学的な根拠を与えることができた。またその評価系は High throughput 化が可能であり、新規活性化因子のスクリーニングにも有用であることを多様な化合物等のアッセイによって示した。

一方、血清由来の serum-MAF および  $\gamma$ -globulin はマクロファージの多様な機能を生じる polarization に変化を与えることなく食食能を迅速に上昇させることを明らかにし、その活性化では既知の活性化因子の下流で知られるシグナル伝達経路とは全く別のメカニズムが働いていることも明らかにした。さらに、serum-MAF 中には  $\gamma$ -globulin のみによる活性化に比し、貪食開始後 10 分で検出できるような強い活性化をもたらす因子が含まれることを示した。その因子は、Galectin lattice を含む脂質ラフトを形成し、受容体分子の集積をもたらし、アクチンの再構成を引き起こして

いた。本研究により、マクロファージの迅速で強い活性化が、細胞膜とそこに集積する膜タンパク質のダイナミックな変化を介して生じていることをはじめて明らかにできた。

## 審査結果の要旨

申請者は、ヒト免疫系における自然免疫、中でもマクロファージによる免疫系全体の調節機能に注目し、これまでに無い安全かつ効率的な免疫療法につながるマクロファージの活性化メカニズムを究明した。申請者はまず、マクロファージの迅速な活性化を測定する **High throughput** な評価系を確立し、それが多様な細胞系においても、種々の化合物のスクリーニングにおいても有効であることを実証した。さらに、スクリーニングの過程において、迅速で強い貪食能の活性化を引き起こす **serum-MAF** を発見し、その活性化メカニズムの詳細を解明した。多数の因子を含む **serum-MAF** の作用メカニズムの解明には多大な困難が伴い、既存の活性化因子によるメカニズムとの共通性がほとんど認められなかった中、**Galectin lattice** の形成および受容体の集積、アクチン細胞骨格の再編成が貪食能上昇メカニズムに直接関わっていることを膨大な実験により包括的に証明した。脂質ラフト形成などの膜タンパク質のダイナミックな集積は、免疫系における重要なシグナル調節メカニズムとして注目されており、免疫学的にも細胞生物学的にも非常に興味深い。また **serum-MAF** に含まれる因子は **polarization** を変化させることなくマクロファージの貪食能を上昇させることができるため、副作用の少ないアジュバントとしての応用が期待され、基礎科学的側面からもがん免疫治療を含む医療技術開発の側面からも多大なインパクトを持つ研究である。

これらの研究成果は、国際学術誌 6 編に掲載され、国際学会などでも数多く発表されており、国内外において高い評価を受けている。

平成 31 年 1 月 30 日、本学の学位規程に従い公開講演会を行い、本論文に関する説明と質疑応答を行った。申請者の説明はきわめて明快であり、応答内容も十分満足できるものであった。

以上により下記審査委員は本論文提出者（石川真実）の博士論文の審査、試験及び学力の認定を行った結果、本論文提出者が博士（理工学）の学位を授与せられるに充分なる資格をもつものであると認める。