


審査結果報告書

2019年 2月 8日

主査 氏名 三叔信 

副査 氏名 岩淵和也 

副査 氏名 張谷明隆 

副査 氏名 隈元雄介 

1. 申請者氏名 : DM15004 井上 智仁

2. 論文テーマ :
RAMP1 in Kupffer cells is a critical regulator in immune - mediated hepatitis
(クッパー細胞における RAMP1 シグナルの自己免疫性肝炎制御について)

3. 論文審査結果 :

肝臓の Kupffer 細胞 (KC) や脾臓の免疫細胞は急性肝障害の原因となる。近年、神経系と免疫・炎症の相互作用が注目され、感覚神経系から放出されるカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) が、CGRP 受容体のサブユニットである受容体活性調節タンパク質 (RAMP1) を介して自然免疫活性を調節することが報告されている。そこで、申請者は、免疫介在性肝炎の病因における RAMP1 シグナルと肝臓・脾臓の免疫細胞の相互作用について、KC および脾臓 T 細胞由来の炎症性サイトカインと免疫細胞浸潤を伴う重篤な肝障害を特徴とする Concanavalin A (ConA) 誘導肝炎モデルマウスを用いて検討した。その結果、①RAMP1 シグナルは肝臓への炎症性細胞浸潤を抑制した。②CGRP/RAMP1 発現の減少が ConA 肝炎と関連し、特にマクロファージと T 細胞の RAMP1 がこの過程で重要であった。③脾臓由来炎症性サイトカインが ConA 肝炎の原因となった。一方、脾臓マクロファージおよび T 細胞の RAMP1 シグナルは ConA 反応性炎症性サイトカイン産生を抑制した。更に、CD4+細胞は炎症性サイトカイン (TNF α 、IFN γ) の主たる産生源であった。④脾臓 T 細胞と KC の相互作用は RAMP1 シグナル依存性に ConA 肝炎に寄与した。⑤ConA 肝炎での CGRP は ALT の改善とサイトカイン産生を抑制した。これらの結果に基づき、申請者は、KC は ConA 肝炎の誘発・増悪に必須であり、RAMP1 シグナルは肝脾免疫細胞を抑制し肝炎の発症を阻害する。RAMP1 は免疫介在性肝炎の治療標的になると結論付けた。公開審査では、申請者は主論文の内容について約 25 分にわたり詳細な発表を行い、その後の審査員からの多種多様な質問についても適切に答えることができた。審査員は、学位論文の内容の高さ、質疑応答の的確さから、医学博士の学位に十分値する判断した。