

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	El-Darawish Yoshif Mahmoud
論文担当者	主査 石戸 聡
	副査 辻村 亨
	副査 藤盛 好啓
学位論文名	IL-18 primes murine NK cells for proliferation by promoting protein synthesis, survival, and autophagy (IL-18は、脾臓NK細胞の蛋白合成、生存、オートファジーなどのシグナルを活性化し、増殖を促進する)
論文審査の結果の要旨	
<p>IL-18はIL-2、IL-6などの多くのinterleukinと異なり、骨髄系細胞のみではなく、様々な非骨髄系細胞にも発現している。また、IL-18はシグナルペプチドを持たず、インフラマゾームを構成するcaspase-1によって切断され活性型となり細胞外に放出されるという特徴を持つ。IL-18はIFN-γ誘導因子として同定され、細胞傷害性T細胞を活性化することから、ガン治療へ応用されようとしている。しかしながら、ガン治療への臨床的応用に関する基礎研究は多いものでなく、さらなる基礎研究が大いに必要とされている。そこで、今回申請者は、ガンの免疫治療において注目されているNK細胞に対するIL-18の詳細な作用、そしてその分子機構について検討を行なった。マウスの脾臓由来NK細胞を用いてIL-18の作用を増殖の観点から検討した。その結果、IL-18のみではNK細胞を増殖させることは出来なかったが、IL-2と共に処理することによって増殖を顕著に促すことが明らかとなった。それぞれのレセプターを詳細に解析した結果、IL-18のレセプターは発現しているにも関わらず、IL-2の1つのユニットであるalpha鎖は発現していなかった。しかしながら、IL-18にて処理することによってalpha鎖が発現することを見出した。このように、IL-18はNK細胞が増殖するためのprimingを行うサイトカインであると考えられた。そこで、IL-18単独の作用を検討した結果、蛋白合成、G1期への移行、オートファジーの促進作用を持つことが明らかとなった。このように、NK細胞においてIL-18は単独にてpriming効果を持ち、IL-2などに対する感受性を上げることによって細胞増殖、生存に関与することが明らかとなった。これらの知見はIL-18をガン治療へ応用する際に極めて重要なものであり、先端医療の発展に貢献できるものである。したがって、本論文は、学位論文に値するものであると判断した。</p>	