

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 10588号
------	--------------

氏 名 庄司 徹

論 文 題 目

Biotechnological Research on Anti-inflammatory Activity of Siglec-9
(生物工学的手法を用いたシアル酸認識レクチン Siglec-9 の抗炎症機能の解明)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	教授	飯島 信司
委員	名古屋大学	教授	本多 裕之
委員	名古屋大学	准教授	西島 謙一
委員	名古屋大学	教授	北島 健

論文審査の結果の要旨

庄司徹君提出の論文「Biotechnological Research on Anti-inflammatory Activity of Siglec-9 (生物工学的手法を用いたシアル酸認識レクチン Siglec-9 の抗炎症機能の解明)」は、新しい抗炎症薬の開発をめざして基礎研究を行い、シアル酸認識タンパク質（レクチン）である Siglec (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin) が、白血球の一種であるマクロファージの性質を調節して抗炎症作用を誘導することを見出したものである。免疫の不全や炎症がかかわる疾病として感染症、自己免疫疾患などがあるが、近年糖尿病や心筋梗塞などの生活習慣病も自覚しない程度の弱い慢性炎症が原因のひとつであることが明らかになっている。したがって、これらの疾病を効果的に治療するために、炎症を制御する薬剤、特に新しい作用機作にもとづく医薬品の開発が急務となっている。第 1 章では、このような研究の背景と必要性について述べた。

第 2 章では、Siglec-9 が、抗炎症性サイトカインであるインターロイキン 10 の産生を増加させること、また Siglec-9 によりインターロイキン 10 の遺伝子発現を制御する転写因子 C/EBP β の発現が増加し、これが IL-10 の産生促進の要因であることを示した。

第 3 章では、外部刺激により膜タンパク質である Siglec-9 の細胞膜上での局在が変化してラフトと呼ばれるコレステロールが集積する領域に集合することにより、何らかの細胞内シグナルを誘導しインターロイキン 10 の産生増加に寄与することを示した。

第 4 章では、Siglec-9 が炎症反応をつかさどるマクロファージの分化に影響することを示した。マクロファージはインターフェロン γ と細菌外膜による刺激で炎症型へ分化するが、庄司君は Siglec9 が炎症型マクロファージへの分化を抑制するとともに、逆に抗炎症型への分化を促進するという 2 つの機能を持つことを明らかにした。この抗炎症型マクロファージの分化を促進するという Siglec の新しい機能の発見は、基礎研究のみならず、新たな創薬のターゲットを見いだしたという点からも極めて重要である。さらにマクロファージの分化メカニズムを解析し、Siglec-9 が細胞内シグナル伝達経路のうち PI3 キナーゼ-Akt 経路を活性化することにより抗炎症活性を誘導することを示した。

第 5 章では、Siglec を遺伝子治療などに用いられるレンチウイルスベクターの生産に応用した。レンチウイルスベクターを作製するためには複数のプラスミド DNA を同時に細胞に導入する必要があるが、庄司君は、Siglec-9 が発現した細胞ではプラスミド DNA の取り込み能が亢進することを利用し、このベクターを高効率で生産するシステムを開発した。

終章ではこれらの結果をまとめた。

以上のように、本研究は自己組織を破壊させることにより、多くの病気の慢性化や悪化の原因となる炎症反応を抑える新たなメカニズムを提唱した。この結果は学問上のみならず、現在社会的要請の強い抗炎症薬の開発、特に糖鎖医薬の開発にはずみをつけるもので産業上の意義も大きい。よって本論文提出者庄司徹君は博士（工学）の学位をうけるのに十分な資格があるものと判断した。