

氏名	成相 裕子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第513号
学位授与年月日	平成31年3月22日
審査委員	主査 教授 原田 守
	副査 教授 土屋 美加子
	副査 教授 鈴宮 淳司

### 論文審査の結果の要旨

Interleukin-18 (IL-18) は IL-1 ファミリーに属する炎症性サイトカインであり、免疫応答において多彩な作用を示す。IL-18 は 24 kDa の不活型前駆体をして生成されるが、inflammasome と呼ばれる複合体の活性化後に caspase-1/4 によって N 端側の 36 個のペプチドが外れた 18 kDa の活性型 IL-18 になり作用を示す。IL-18 は炎症と関連する様々な疾患で増加するが、活性型 IL-18 を測定する方法は今だ確立されていない。今回申請者は、不活型 full length IL-18 タンパク質または活性型 IL-18<sup>37-193</sup> ペプチドをマウスに免疫することによりヒト IL-18 に対する monoclonal antibody (mAb) を産生する複数の hybridoma を確立し、それらの解析を試みた。MAb の特異性は、微量なサンプルでも解析できる capillary western immunoassay (WES) を、また、抗体の親和性は surface plasmon resonance analysis により解析した。その結果、確立した hybridoma 11-4.1 が産生する mAb は非常に高い親和性で epitope IL-18<sup>63-68</sup> を認識した。IL-18 を発現させた細胞の lysate を用いた WES 解析でも有用であった。一方、hybridoma 9-10.2 が産生する mAb は、活性型 IL-18<sup>37-193</sup> の N 端の neoepitope <sup>37</sup>IL-18<sup>44</sup> を認識した。両 mAb は活性型 IL-18 による骨髄性白血病細胞 KG-1 からの interferon- $\gamma$  産生を抑制する阻害活性を有し、また、成人発症 Still 病の 14 名の患者中 6 名で血清 IL-18 の増加の測定を可能にした。この研究は、様々な炎症性疾患での IL-18 の関与と病態解明に役立つものであり、非常に意義のある研究と考えられる。