




論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

| | | | |
|----------|--|-------|---|
| 甲・乙 | 氏名 | 内田 有紀 | |
| 学位論文名 | Generation of Antagonistic Monoclonal Antibodies Against the Neoepitope of Active Mouse Interleukin (IL)-18 Cleaved by Inflammatory Caspases | | |
| 学位論文審査委員 | 主査 | 原田 守 |  印  印  印 |
| | 副査 | 宮城 聡 | |
| | 副査 | 一瀬 邦弘 | |

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るが、免疫応答において多彩な作用を示す。IL-18 は不活型前駆体として、主にミエロイド系の細胞で産生され、inflammasome と呼ばれる複合体により N 端側の 35 個のペプチドが caspase-1/4 によって分断され、C 端側が活性型 IL-18 として作用を示す。申請者らは活性型ヒト IL-18 に対する抗体を以前に報告したが、マウスの疾患モデルを用いて実験を実施するためには、活性型マウス IL-18 に対する抗体が必要となる。そこで今回申請者は、活性型マウス IL-18³⁶⁻¹⁹² ペプチドをマウスに免疫することにより、活性型マウス IL-18 に対する monoclonal antibody (mAb) を産生する複数の hybridoma を樹立した。それらの抗体は、Edman アミノ酸配列解析やアラニン置換による epitope mapping 法で、マウス IL-18³⁶⁻¹⁹² ペプチドの N 端部分を認識することを確認した。さらに、マウス IL-18 の 2 つのレセプター(IL-18R1/IL-18Rap) を発現するマウス P815 mastocytoma を用いて、活性型 IL-18 に対する抗体が、P815 からのケモカイン産生を阻害することを確認した。本研究の成果は、様々なマウスの疾患モデルで IL-18 の作用と治療効果の検証を可能にするものであり、非常に意義のある研究と考えられる。

最終試験または学力の確認の結果の要旨

申請者は、活性型マウス IL-18 に対する抗体を産生する hybridoma を樹立し、その阻害活性を確認するためのアッセイ系も確立した。これらの抗体は、様々なマウス疾患モデルでの IL-18 の作用と治療効果の検証を可能とする。質疑応答も的確で関連知識も十分あり、医学博士の学位に値すると判断した。
(主査：原田守)

申請者は、活性型 IL-18 に対する特異的な中和抗体の作成とその機能評価系を構築した。研究内容およびプレゼンテーションに加え、基礎生物学的なものから臨床的な質問まで、適切に応答しており十分な関連知識を有すると判断された。よって、医学博士の学位授与に値すると判断した。

(副査：宮城聡)

申請者は、活性型 IL-18 のアッセイ系を確立した。さらに細胞株を用いて、レセプター発現や CXCL2 発現が誘導されることを明らかにした。活性型 IL-18 に対する抗体治療は様々な炎症性疾患モデルでも効果が期待できる。質疑応答は十分に対応でき、医学博士の学位に相応しいと判断した。

(副査：一瀬邦弘)