



Title	Studies of murine NK-triggering receptors expressed on myeloid cells and their response to Hepatitis B virus infection [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	鄧, 孟堯
Description	配架番号 : 2221
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12117号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61863
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Mengyao_Deng_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 鄧 孟 垚

審査担当者	主査	教 授	有 賀	正
	副査	教 授	瀬 谷	司
	副査	教 授	村 上	正 晃
	副査	准教授	北 村	秀 光

学 位 論 文 題 名

Studies of murine NK-triggering receptors expressed on myeloid cells and their response to Hepatitis B virus infection

（マウス骨髄細胞での NK 関連レセプターの発現と HBV 感染応答に関する研究）

ペアーレセプター (PILR) は免疫グロブリン様 (Ig) ドメインをもつ相似する受容体セットを指す。ペアーレセプターには三つの特徴がある、一つ目は、Ig ドメインセットの類似性が高いこと、二つ目は構造遺伝子がタンデムにマップされる遺伝子座をもつこと、三つ目は抑制性モチーフ ITIM または活性化 ITAM モチーフを持つセットであることである。本研究では、マウスに特異的な Trem superfamily の Trem5, Trem16, pDC-Trem が骨髄細胞に特有に発現するペアーレセプターであることを発見した。さらに、Trem5, pDC-Trem は DAP12 依存性 ITAM モチーフをもつレセプターであり、Trem16 は抑制性モチーフ ITIM をもつ抑制性レセプターであること、BMDC では、Trem16 と pDC-Trem は polyI:C とインターフェロンレセプター (IFNAR) 経路に依存して誘導されることを示した。Trem5 は Poly I:C 誘導性でない。この三つのペアーレセプターは、脾細胞、特にマクロファージと樹状細胞 (cDC と pDC) にインターフェロン依存性に発現した。これらの骨髄性細胞は NK 細胞を活性化することが知られている。そこでマクロファージ (RAW 細胞) と NK 細胞のクロストークを査定する系を作製し、HBV 感染肝細胞を標的として NK 細胞の活性化を II 型インターフェロンの産生で評価した。HBV の transcripts や soluble factors により NK 活性化レベルが変化した。細胞同士の接着が NK 細胞の活性化レベルを制御していることが判明した。この制御が Trem ペアーレセプターに依存する可能性は高いので今後検証の予定である。Trem5, Trem16, pDC-Trem トリプレットの機能と生理的意義は本研究で解明しえず今後の研究課題である。

学位論文発表後、副査である北村秀光准教授より、TLR agonist の刺激時間が長い場合に他の 2 次的に上がる遺伝子によって Trem レセプターが発現増強される可能性について質問があり、申請者は刺激 1 時間のデータで Trem レセプターが発見が見られたとの回答を行った。さらに、Trem5 の脾臓での発現細胞に関する質問があり、申請者は樹状細胞とマクロファージ以外の B 細胞、T 細胞などにおける Trem5 発見の可能性を述べた先行論文を引用して回答した。

副査である村上正晃教授より、Trem superfamily では、他のペアーレセプターが存在するかどうかに関する質問があり、申請者は Trem superfamily の Ig ドメインアミノ酸配列の比較において Trem5, Trem16, pDC-Trem のみが高い類似性 (70%以上) をもつ遺伝子

なので、Trem superfamily に他のペアー Dreseptar が存在する余地は少ないとの回答を行った。また、ペアー Dreseptar のリガンドに関する質問があり、先行文献より HMGB1, HSP70 は Trem Dreseptar のリガンドたりえるが、先行文献も本研究もこの3つの Trem Dreseptar のリガンドを同定することができなかった旨の回答を行った。さらに非感染の肝細胞が NK とマクロファージのクロストークを抑制している原因について質問があり、細胞培養の際、非感染肝細胞は NK とマクロファージの細胞接着を邪魔することが原因の一つであるとの回答を行った。副査である瀬谷司教授よりこの Trem ペアー Dreseptar がなぜマウスだけに存在し他の哺乳類に無いのかとの質問があり、申請者はマウスの生活環境と微生物への適応進化の結果を推定していると答えた。ペアー Dreseptar が I 型インターフェロンによって誘導されることから自然免疫の微生物応答に重要な機能を持つ可能性があると回答した。主査である有賀正教授より Trem16 (抑制性モチーフ ITIM をもつ抑制性 Dreseptar) と pDC-Trem (ITAM モチーフに関連する活性化 Dreseptar) がともに poly I:C 刺激後に発現増強される理由について質問があった。申請者は Trem16 と pDC-Trem の機能はまだ判らないが、感染刺激後抗原提示細胞 (APC) などで両方同時に上がる可能性があること、ITAM モチーフに関連する活性化 Dreseptar でも、先行文献よりネガティブなレギュレーターとして働く場合があることを論証した。例えば Trem2 は ITAM モチーフに関連する活性化 Dreseptar でありながら、I 型インターフェロンのネガティブなレギュレーターとして機能する。また、タイトル「マウス骨髄細胞での NK 関連 Dreseptar の発現と HBV 感染応答に関する研究」について NK 関連 Dreseptar と HBV 感染肝細胞の関連は不十分との指摘があった。申請者は今後の研究で HBV 感染した肝細胞における NK とマクロファージのクロストークに関する細胞接着分子を解明するが、INAM やペアー Dreseptar の重要性を推定しているとの回答を行った。

審査員一同は、これらの成果を評価し、今後の発展を期待して申請者が博士 (医学) の学位を受ける資格を有するものと判定した。