







学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第589号	氏名	岩崎太郎
審査委員会委員		主査氏名	井原健二 
		副査氏名	小林隆志 
		副査氏名	何波英克 
<p>論文題目                  Monophosphoryl lipid A enhances nontypeable Haemophilus influenzae-specific mucosal and systemic immune responses by intranasal immunization                  (Monophosphoryl Lipid A は経鼻免疫によるインフルエンザ菌特異的粘膜及び全身免疫応答を増強する)</p> <p>論文掲載雑誌名                  International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology</p> <p>論文要旨</p> <p>目的：急性中耳炎（AOM）は小児における最も一般的な感染症の1つである。非型化ヘモフィルスインフルエンザ（NTHi）は、AOM および気道感染の主要な病原体と考えられるグラム陰性菌である。この研究では、NTHi に対する粘膜免疫応答を誘発し鼻咽頭からの細菌クリアランスを高めるアジュバントとして、Toll 様受容体（TLR）4 アゴニストであるモノホスホリルリポド A（MPL）を使用した。</p> <p>方法：マウスに、NTHi 由来の 10 μg の外膜タンパク質（OMP）および 0, 10 または 20 μg の MPL を 1 週間に 1 回の頻度で 3 週間鼻腔内投与した。対照マウスにはリン酸緩衝食塩水のみを投与した。免疫後、これらのマウスに NTHi を投与した。細菌投与 6 時間後および 12 時間後に、マウスを殺し、鼻洗浄液および血清を回収した。NTHi および OMP 特異的抗体量は、酵素結合免疫吸着アッセイによって定量した。</p> <p>結果：MPL10 および 20 μg 投与群は、対照群と比較して、細菌チャレンジ後 12 時間で鼻咽頭から回収された細菌数の有意な減少を生じた。OMP 特異的 IgA 力価も対照群および OMP 群と比較して MPL 群で増加した。</p> <p>結論：MPL は、鼻咽頭における NTHi に対する有効な粘膜免疫応答を誘発するのに適している。これらの結果は、粘膜ワクチン接種のための MPL のような TLR4 アゴニストによる自然免疫系の刺激を含むアジュバントの可能性を実証している。</p> <p>この研究は、小児中耳炎の日常臨床の場において増加傾向が認められている、ペニシリン耐性肺炎球菌やβラクタマーゼ産生インフルエンザ菌などに対する中耳炎ワクチンの開発に非常に重要な知見を与えた。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験  
の結果の要旨  
~~学力の確認~~

審査区分 (課)・論	第589号	氏名	岩崎太郎
審査委員会委員	主査氏名	井原健二 	
	副査氏名	小林隆志 	
	副査氏名	伊波英彦  印	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 既存の肺炎球菌結合型ワクチンで使われているアジュバントは何か。</li> <li>2) MPLはどのような機序でLPSを解毒化したのか。</li> <li>3) 抗原として使用したOMPには菌体由来のLPSが一定量含まれていてアジュバントとして機能していると考えてよいか。</li> <li>4) 図1は、タイムポイント0時間の抗体価も測定すべきではないのか。</li> <li>5) 図1の個々のデータの散布がいくつかの特定の値に集まっているのはどのように解釈されるのか。</li> <li>6) 図1、4で、IgEやIgG3の値は変動したのか？</li> <li>7) 図2でMPL10、MPL20群の菌体数が時間とともに減少したのは、どのような免疫機構が働いたと考えられるか。</li> <li>8) 図5、6の解析では複数の個体を解析し平均値を比較したのか。</li> <li>9) 図5、6の解析で、樹状細胞のマーカーであるCD11cゲートについて、もっと高めに設定して比較したデータはあるのか。</li> <li>10) 図5の各実験群の細胞集団の割合の比較では、CD11c陰性、IA/IE陽性のB細胞集団の割合の変化も調べたのか。</li> <li>11) BL6などBalb/c以外で同様の実験は行ったか。</li> <li>12) TLR4-KOマウスで効果を検証する予定はあるか。</li> <li>13) MPLAのadverse effectはどのような事象が知られているか。</li> <li>14) 過去の文献では同じ抗原を用いてTh1反応が誘導されているのに今回誘導されなかったのはどのような理由が考えられるか。</li> <li>15) 中耳炎における病原体の感染様式とそれに対する免疫防御システムの概要について説明して下さい。</li> <li>16) 図5、6で、MPL投与で誘導されているDC細胞割合やサブセットがNALT、CLN、SPLの各群間で異なるが、この違いは免疫ネットワークにおいてどのような意味づけになるのか。</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。