

氏 名	五十嵐 正巳
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 4 8 5 号
認 定 課 程 名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成27年2月13日
論 文 題 目	肝固有および骨髄由来 Kupffer 細胞の異なる発生・分化と機能についての研究
審査担当専門委員	(主査) 東 京 大 学 教 授 小 池 和 彦 信 州 大 学 教 授 中 山 淳 大学評価・学位授与機構 教授 中 原 一 彦

審 査 の 結 果 の 要 旨

マウスの肝マクロファージである F4/80+ Kupffer 細胞は、サイトカイン (IL-12、TNF) 産生型の CD11b+細胞と 貪食/活性酸素産生型の CD68+細胞の 2 種類に分類できる。しかし、F4/80+Kupffer 細胞には、CD11b 陰性かつ CD68 陰性の細胞群も少なからず存在する。申請者は、CD32 (Fc γ RII) 発現の有無を新規に加えることで、マウスだけでなくヒトにおいても、Kupffer 細胞を包括的に分類し、①表面抗原的特徴、②生体内機能、③発生・分化について明らかにした。

ほとんど全てのマウス F4/80+細胞が CD11b+細胞、CD32+細胞、CD68+細胞のいずれかに分類できた。CD68+細胞の約 50%は CD32 を共発現していた。CD11b+細胞は全く殺菌しなかったのに対し、CD32+細胞と CD68+細胞は、貪食殺菌能を有し、その活性は CD68+細胞の方が強かった。Clodronate liposome 前投与マウスに *S.aureus* を感染させると生存率は著しく低下したが、EL-4 腫瘍細胞の接種では逆に Clodronate liposome 投与群の方が Control 群よりも長く生存した。新たに CD32 を用いることで、マウスおよびヒト肝 Kupffer 細胞を包括的に分類することができた。CD32+細胞は、CD68+細胞の前駆体で、肝内で分化する肝固有の細胞群 (Resident Kupffer 細胞) であり、骨髄由来の CD11b+細胞 (Recruited Kupffer 細胞) とは発生起源が完全に異なる。細菌・腫瘍の投与実験から、Resident Kupffer 細胞は貪食殺菌能を担い、Recruited Kupffer 細胞は IL-12 を産生して NK 別 KT 細胞を活性化し抗腫瘍能を別々に担うことを初めて明らかにした。この新たな知見は、今後、新たな治療法の開発に結びつく可能性がある。このように、本研究の成果は、肝 Kupffer の包括的な分類を明らかにし、肝におけるその機能の解明に寄与することが期待される。よって、本論文の学術的価値は高く博士 (医学) として合格と判断した。