

氏名(本籍)	おおひら しん 大平 伸 (香川県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位授与番号	甲 第 659 号		
学位授与日付	平成 30 年 3 月 15 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位論文題目	精巣上体炎における indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) の役割に関する検討		
審査委員	教授 栗林 太	教授 下屋 浩一郎	教授 青山 裕美

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

必須アミノ酸のトリプトファン (Trp) 代謝には 2 系統ある。1 つはセロトニン経路であり、片頭痛やうつ病との関連が明らかにされ、既に構造類似薬も市販されている。もう 1 つのキヌレニン経路でも炎症や敗血症との関連が示唆されているが、この論文においてはキヌレニン代謝の律速酵素である Indoleamine 2, 3- dioxygenase (IDO) が炎症に関与することを明らかにした。

これまで炎症における IDO の影響に関する知見は乏しかったが、申請論文では IDO ノックアウトマウス (IDO^{-/-}マウス) を利用して解析を行い、IDO による炎症の発症メカニズムを示した。例えば、本論文において着目した精巣上体炎に関しては LPS の濃度や時間経過を追い、正常マウスでは LPS 投与により精巣上体炎が発症し、炎症と相関して IDO の発現の増強が見られることを示した。IDO^{-/-}マウスを巧みに利用することにより、IDO 非存在下では炎症は抑制されることを見いだした。更に、炎症性サイトカインである IL-1 α 、IL-6 や TNF α が IDO^{-/-}マウスでは低下していることを明らかにした。実験方法も免疫組織染色や生化学・分子生物学的解析など多くの角度から解析を行った。これらの結果は、本人が中心となって行った研究であり、本論文における十分な貢献度を有すると考えられる。また、本論文は LPS に代表される敗血症における IDO 関与の意義を科学的かつ論理的に記述している。考察においても、上記の各々の研究結果を丁寧に解析・解説していた。更に、IDO の意義として、基質であるトリプトファンの量や代謝産物であるキヌレニンと炎症の消長との考察を加えている。

以上、本申請論文は精巣上体炎における IDO の役割を明らかにし、科学・医学において重要な意義を持つ知見の公表を可能とする学位論文であると判断した。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

本学位論文提出者である大平氏の解析から、炎症における IDO の関与が確固たる位置を占めるものであると確信できる結論を導いた。学位審査会の発表におけるイントロダクションにおいても、大平氏が強調したい Trp 代謝と IDO や IDO と炎症との関わりを必要十分に説明していた。大学院生や初期研究者にありがちな不要で冗長なものは一切なく、大平氏自身が行った研究成果の高さと自信の表れの 1 つと考えられる。

審査委員からは、しっかりとしたすばらしい研究成果である、との感想があり質疑応答に入った。大平氏は審査委員からの全ての質問に短時間かつ明解に応答しており、その内容も的を得たものであった。例えば、IDO の精巣（上体）組織における発現においても的確に解答した。審査委員からの質問である LPS 投与 day0 からの時間軸の経過や sham に関する質問にも簡潔にしかも分かり易く返答ができていた。大平氏の応答の内容と態度からも、アミノ酸の生物化学的な代謝、精巣を初めとする組織学や炎症関連サイトカインの知見はすぐれ、これまでの学外、国内外における研究経過の質問にも的確に解答しており、同分野の専門家の研究内容にも目を向けながら自らの研究を遂行してきたことが伺える。敗血症などの全身炎症の知識と探究心も優れており、大平氏自身が今後継続するであろう研究の展開も期待が持てる。

以上、本学位論文提出者である大平氏は、最終試験において本学が定める審査基準を満たしており、学位授与方針（ディプロマ・ポリシー）に値する研究結果と資質を十分備えていると判断した。