

氏名（本籍）	ながす あきこ 長洲 晶子（東京都）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲 第 687 号
学位授与日付	令和2年3月12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	<i>Sh3bp2</i> Gain-Of-Function Mutation Ameliorates Lupus Phenotypes in B6.MRL- <i>Fas</i> <sup>lpr</sup> Mice
審査委員	教授 大槻 剛巳      教授 下屋 浩一郎      教授 松田 純子

### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

学位論文は『主に免疫細胞で発現されるアダプタータンパク質であり、細胞内シグナル伝達を調節する SH3ドメイン結合タンパク質 2 (SH3BP2) の機能獲得変異がマウス関節炎モデルの炎症と骨損失を悪化させることを申請者たちのグループが報告していることを受けて、ループスモデルにおける SH3BP2 の関与を検討した。sh3bp2 機能獲得 (P416R ノックイン; sh3bp2<sup>KI/+</sup>) マウスとループス傾向のある B6.MRL-*Fas*<sup>lpr</sup> マウスを交差させて、二重変異 (sh3bp2<sup>KI/+Fas</sup><sup>lpr/lpr</sup>) マウスを作成し、48 週齢までの生存率とタンパク尿を監視し、腎障害と血清抗二本鎖 DNA 抗体レベルを評価した。さらに、フローサイトメトリーによりリンパ組織の B および T 細胞サブセットを分析し、リンパ節におけるアポトーシス関連分子の発現を決定した。Sh3bp2 機能獲得型変異は、sh3bp2<sup>KI/+Fas</sup><sup>lpr/lpr</sup> マウスの低生存率、タンパク尿、および糸球体硬化症を軽減し、血清抗 dsDNA 抗体レベルを大幅に低下させた。さらに、sh3bp2<sup>KI/+Fas</sup><sup>lpr/lpr</sup> マウスでは、リンパ節の B220+CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T 細胞集団が減少した。これは、カスパーゼ-3 の切断および腫瘍壊死因子レベルの観察された増加と関連していた。sh3bp2 機能獲得変異は、ループスを起こしやすいマウスの臨床的および免疫学的表現型を改善したが、自己免疫疾患における SH3BP2 の免疫病態への関わりを、更に追求しなければならない』であった。本論文は、申請者が実際に実施し、独創的で、確かな結果を有し、論文としての構造が整えられていて、科学的かつ論理的に記述されており、結果の解釈が論理的かつ適切で、医科学における重要な意義を有する知見を公表するもので、Cells (MDPI: IF=5.656) に掲載されたものであった。上記のことより、学位論文は、本学大学院のディプロマ・ポリシーを踏まえて、総合的に学位論文として評価しうる。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

先に行われた学位審査において、申請者は、先ず学位論文の内容を学術的背景や、実際の手法の詳細を踏まえて、審査員および公開の審査の場に於いて、発表した。口頭発表も明快で、スライドも見易く、分かりやすく自ら研究を展開してきた上記の学位論文の内容について、適切に表現した。設定時間より若干早く終了してしまったものの、適切な発表であった。また、審査員から、研究テーマの背景、研究の企画の発端の詳細、実験結果の解釈、想定と異なる結果になった時の解釈と解決するための検討、さらには、今後の研究課題と具体的な実験方法などについて、質疑応答がされたが、すべての問いに対して、適切に回答した。研究発表と質疑応答を踏まえて、申請者は『研究倫理について十分理解し、遵守しており、研究の内容についても十分な理解に基づいて、論理的にまとめて説明ができ、結果や考察についての考え方を的確に審査員はじめ他者に伝える能力と技能を有しており、研究成果の意義や課題、将来的な展望について論述できる』ことが確認され、『当該研究における高度な専門性と深い学識に裏付けられた応答』を行ったことが検証された。研究的には発端の発想とは異なる結果となっており、今後の検討にて、自己免疫疾患の病態におけるSH3BP2の役割を、病態の増悪と改善の双方から検討せねばならず、そこに関与する免疫担当細胞、サイトカインなど、さらにはシグナル分子などが複雑に関連している中で、また、自己寛容の破綻には自己認識クローンの長期生存以外にも、制御性T細胞などの関与や、抗原提示細胞とT細胞との分子間結合などの調節なども加わるのであるが、今後は申請者が、これからの院生や若手研究者を指導しながら、これらの解明に努め、将来、SLEに代表される自己免疫疾患の病態解明に邁進していただきたい。