［別紙２］

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名　　三井　浩

本研究はマウス表皮ランゲルハンス細胞において細菌感染に関わる TLRs の発現と機能を調べることにより、以下の結果を得ている。

1)　Fresh LC において TLR2、4、9、RP105 の mRNA の発現が認められたが、TLR7 の発現は認められなかった。

2)　Fresh LC において TLR2、4、RP105 の蛋白の発現が認められた。

3)　Cultured LC において TLR4 の発現量を fresh LC と比較したところ、有意差はみられなかった。

4)　SAC の刺激により LC および DC において IL-6、IL-12p40 の産生が増強した。同刺激により LC では TARC の産生が抑制されたが、DC では変化はみられなかった。

5)　LPS の刺激により LC および DC において IL-6 の産生が増強したが、LC の IL-12p40 は変化なく、TARC の産生は抑制された。また DC では IL-12p40 の産生が抑制されたが TARC の産生には変化はみられなかった。

6)　CpG の刺激により LC および DC において IL-6、IL-12p40 の産生が増強した。LC では TARC の産生が抑制され、DC では変化がみられなかった。

7)SAC、LPS、CpG の刺激により LC および DC における $I\text{-}A^{d}$、B7-1、B7-2 の発現量に変化はみられなかった。

以上から、(1) マウス LC における TLRs の発現様式はマウス splenic DC の一部を構成している $CD11c^{+}CD11b^{+}CD4^{-}$ と最も類似していることから、これに近い lineage に属するものと考えられた。また、(2) マウス LC はヒト LC と同様に、in vitro では免疫反応をおおむね Th1 系へ誘導することを明らかにした。しかし、(3) TLR4 への刺激によりマウス LC における IL-12p40 の産生が増強されず、この反応はヒト LC における反応とは異なっていた。さらに、(4) マウス LC における IL-6 や IL-12 の産生は splenic DC に比べると少なく、TARC の産生は splenic DC に比べ LC で強いことを明らかにした。自然免疫はその性質が子孫へ直接遺伝していくこと、獲得免疫の発動を補完する形で感染初期から機能することを考えると極めて重要なシステムである。その中心となっている TLRs は、さまざまな菌体成分に対して多様な反応性を有しており、さらにそれらが複雑に関係しあっている。本研究はこれらの機序を解明することで、将来的には人類の様々な疾患に対する予防や治療に結びつくものと期待され、学位の授与に値するものと考えられる。