

学位論文の審査結果の要旨

オリゴ核酸（ODN）とは、微生物ゲノムDNAに由来する免疫機能性核酸素材であり、これまでに優れた免疫機能を有する核酸配列が次々と見出されている。本学位論文では、過去のODN研究に関する報告を総括した上で、新たな有用性や将来的な実現性について論じている。本研究では、アナフィラキシーショックあるいは敗血症を取り上げ、ODNとの関連性について研究を行った。得られた研究成果は、以下の2点に集約される。

1. アナフィラキシーなどの食物アレルギーは多くの研究者により研究が行われているが、作用機序は未解明な点が多い。アナフィラキシーショックモデルは、アジュバントと混ぜたアレルゲンを皮内、あるいは腹腔内へ繰り返し投与し、大量のアレルゲンを尾静脈より投与することで作出される。しかしながら、尾静脈より投与する手法は高度な手技を要する上、1匹あたりの処理時間が長く、さらにモデルを確立するまでの期間が長いために動物実験を行う上で問題となっている。本研究では、アレルギーの悪化に関与するIL-33およびIFN- γ を誘導し、アトピー性皮膚炎モデルマウスにおいて、皮膚炎症状を悪化させることが報告されているClass B CpG-ODNをアジュバントに用いることで、2回の腹腔内投与により簡易的に誘導でき、かつ2週間という比較的短期間で誘導できるアナフィラキシーショックモデルマウスを作出することに成功した。とくに抗原として、ソバ抗原を用い、Class B CpG-ODNとの組み合わせにより強力なアナフィラキシーショックを誘導できることを明らかにした。
2. 敗血症は炎症応答および血液凝固が特徴的な感染性疾患であり、重篤な臓器障害を引き起こし、死亡率が高いことで知られている。とくに血小板活性化因子（PAF）は、炎症応答および血液凝固の両方の誘導に関わることから、敗血症の発症において中心的な役割を果たしていることが示唆されている。本学位論文では、このPAFを分解する酵素であるに着目し、研究が組み立てられている。具体的には、CpG-ODNとPAF-AHの関連性について調査し、2種類の敗血症モデルを用いて敗血症にCpG-ODNが有効であるかを検証した。結果として、

Class A CpG-ODNのみが強力にPAF-AHを誘導することを発見した。また敗血症の特徴である凝血症状に特化した播種性血管内凝固症候群（DIC）モデルにおいて、Class A CpG-ODNがPAF-AHの活性化を介して生存率と凝血反応を改善することを明らかにした。さらに敗血症の起因菌となるグラム陰性菌の細胞壁構成成分であるLPSにより誘導されるエンドトキシンショックモデルにおいて、Class A CpG-ODNがPAF-AHの活性化を介して生存率および低体温症、炎症症状を改善することを明らかにした。すなわち、Class A CpG-ODNはPAF-AHの誘導および活性化を介して敗血症の重症化を抑制することが示された。

審査委員会は、これらの成果が本学位論文の基礎となる原著論文（2編）として公表されていることを確認した。以上踏まえ、審査委員会は、本論文は博士論文として十分な内容を有するものであると判断し、「合格」と判定した。

公表主要論文名

・ Yoshinari Yamamoto, Suguru Shigemori, Shireen Nigar, Kazushi Oshiro, Yeqin Wang, Takashi Sato, Takeshi Shimosato. Development of a simple IgE-independent anaphylactic model using buckwheat antigen and B-type CpG oligodeoxynucleotide from *Streptococcus thermophilus*. *Animal Science Journal*, Volume 87, No 5, Page 710-717, May 2016.

・ Yoshinari Yamamoto, Ryu Sugimura, Takafumi Watanabe, Suguru Shigemori, Takuma Okajima, Shireen Nigar, Fu Namai, Takashi Sato, Tasuku Ogita, Takeshi Shimosato. Class A CpG oligonucleotide priming rescues mice from septic shock via activation of platelet-activating factor acetylhydrolase. *Frontiers in Immunology*, Volume 8, Article 1049, August 2017.