

氏 名	内田 有紀
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	甲第 6 3 3 号
学位授与年月日	令和 5 年 9 月 6 日
審 査 委 員	主査 教授 原田 守
	副査 教授 宮城 聡
	副査 教授 一瀬 邦弘

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Interleukin-18 (IL-18) は IL-1 ファミリーに属する炎症性サイトカインであるが、免疫応答において多彩な作用を示す。IL-18 は不活型前駆体として、主にミエロイド系の細胞で産生され、inflammasome と呼ばれる複合体により N 端側の 35 個のペプチドが caspase-1/4 によって分断され、C 端側が活性型 IL-18 として作用を示す。申請者らは活性型ヒト IL-18 に対する抗体を以前に報告したが、マウスの疾患モデルを用いて実験を実施するためには、活性型マウス IL-18 に対する抗体が必要となる。そこで今回申請者は、活性型マウス IL-18³⁶⁻¹⁹² ペプチドをマウスに免疫することにより、活性型マウス IL-18 に対する monoclonal antibody (mAb) を産生する複数の hybridoma を樹立した。それらの抗体は、Edman アミノ酸配列解析やアラニン置換による epitope mapping 法で、マウス IL-18³⁶⁻¹⁹² ペプチドの N 端部分を認識することを確認した。さらに、マウス IL-18 の 2 つのレセプター(IL-18R1/IL-18Rap) を発現するマウス P815 mastocytoma を用いて、活性型 IL-18 に対する抗体が、P815 からのケモカイン産生を阻害することを確認した。本研究の成果は、様々なマウスの疾患モデルで IL-18 の作用と治療効果の検証を可能にするものであり、非常に意義のある研究と考えられる。