

平成19年3月

鈴木倫毅 学位論文審査要旨

主査 佐藤 建三
副主査 林 眞一
同 畠 義郎

主論文

Endosomal accumulation of Toll-like receptor 4 causes constitutive secretion of cytokines and activation of signal transducers and activators of transcription in Niemann-Pick disease type C (NPC) fibroblasts: a potential basis for glial cell activation in the NPC brain

(ニーマン・ピック病C型(NPC) 繊維芽細胞においてエンドソームでのToll-like receptor 4の蓄積はサイトカインの恒常的分泌とシグナル・変換・活性化に関する転写因子の活性化を引き起こす: NPC脳でのグリア細胞活性化の原因である可能性)

(著者: 鈴木倫毅、杉本優子、大崎雄樹、上野誠、加藤信介、北村幸郷、細川浩、Joanna P. Davies、Yiannis A. Ioannou、Marie T. Vanier、大野耕策、二宮治明)

平成19年2月 The Journal of Neuroscience 27巻 1879頁～1891頁

審査結果の要旨

本研究は、NPC病の病態生理解明を目的として行われたものである。NPC患者由来培養ヒト皮膚繊維芽細胞はインターフェロン- β (IFN- β)、インターロイキン-6 (IL-6)、IL-8を恒常的に分泌し、その結果として転写因子STATのレベルが増加していることを見だし、これらのサイトカインの分泌は、少なくとも部分的には、エンドソーム/ライソソームにToll様受容体(TLR)4が凝集していることに起因することを示した。さらに、NPC1欠損マウスを用いて、これらのシグナル伝達の変化がグリア細胞活性化の原因である可能性を示した。本研究は、NPC病の病態生理を解明する上で新たな手がかりを示しており、神経疾患の病態生理学の分野で明らかに学術水準を高めたものと認める。