

氏名	李 在 哲
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3091 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	医歯学総合研究科社会環境生命科学 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Production of anti-neurotoxin antibody is enhanced by two subcomponents, HA1 and HA3b, of Clostridium botulinum type B 16S toxin-haemagglutinin (ボツリヌスB型神経毒素に結合している無毒成分 (HA1, HA3b) は抗神経毒素抗体の産生を増強する)
論文審査委員	教授 山田 雅夫 教授 中山 睿一 助教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

最近、ボツリヌスA型およびB型毒素はジストニアの治療に応用され高い効果が認められている。現在使用されているのは12? 19S毒素であるが、何回かの接種により抗神経毒素抗体の産生が誘導され治療が継続出来ないことが多い。そこで、抗神経毒素抗体の産生が何故誘導されるのかを確かめるため、B型のNTX、12S、16S毒素、および無毒成分 (NTNH-HA) を精製するとともに、HA1、HA2およびHA3bをリコンビナントタンパク質として作製した。ホルマリンで不活化したB型の神経毒素や12S、16S毒素でマウスを免疫すると、16S毒素、さらには、神経毒素にHA1あるいはHA3bを混ぜたものでは、12Sや神経毒素単独で免疫するよりも多くの抗神経毒素抗体を産生することを認めた。従って、HA1とHA3bにはアジュバント活性があり、このため、HAを持つ16S毒素では抗体が産生されやすいことを発見した。さらに、HA1とHA3bをマウスの脾臓細胞に作用させると、p38MAPK、PI3K、PKAなどのkinaseを介してIL-6の産生が増加し、Th2にシフトすることが認められたので、アジュバント活性は、主にIL-6の増加により起こると結論した。

論文審査結果の要旨

本研究は、ボツリヌス神経毒素によるジストニア治療の継続を阻む要因の一つと考えられる、抗神経毒素抗体産生の機構を解明することを目的としている。ボツリヌスB型神経毒素(NTX)と、この神経毒素(NTX)と無毒蛋白(NTNH)で構成される12S毒素、神経毒素(NTX)と無毒蛋白(NTNH)と赤血球凝集素(HA)で構成される16S毒素を、それぞれホルマリンで不活化したものでマウスを免疫したところ、16S毒素では、神経毒素単独、あるいは12S毒素で免疫するよりも多量の抗神経毒素抗体の産生を認めた。さらに赤血球凝集素(HA)を構成するHA1、HA2およびHA3bをそれぞれレコンビナント蛋白として作成し、神経毒素(NTX)と混ぜて免疫することにより、HA1とHA3bには、抗神経毒素抗体の産生を増強するアジュバント効果があることを示したものであるが、従来ほとんど行なわれなかった抗ボツリヌス神経毒素抗体産生の増強の機構について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。