

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	Ig-Hepta/Gpr116欠損マウスにおける肺胞マクロファージの活性化と肺気腫の発症機序
Title(English)	Emphysema-like phenotype in Ig-Hepta/Gpr116-deficient mice linked to alveolar macrophage activation
著者(和文)	アリエスタンティドンナマレッタ
Author(English)	Donna Maretta Ariestanti
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9955号, 授与年月日:2015年9月25日, 学位の種別:課程博士, 審査員:中村 信大,太田 啓之,駒田 雅之,田中 幹子,中戸川 仁
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9955号, Conferred date:2015/9/25, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲 第	号	学位申請者氏名	Donna Maretti Ariestanti		
論文審査 審査員		氏 名	職 名		氏 名	職 名
	主査	中村 信大	准教授	審査員	中戸川 仁	准教授
	審査員	太田 啓之	教授			
		駒田 雅之	教授			
		田中 幹子	准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「Emphysema-like phenotype in Ig-Hepta/Gpr116-deficient mice linked to alveolar macrophage activation (Ig-Hepta/Gpr116 欠損マウスにおける肺胞マクロファージの活性化と肺気腫の発症機序)」と題し、Gタンパク質共役型受容体(GPCR)である Ig-Hepta (Gpr116)を欠損したマウスが肺気腫様の症状を呈し、その発症機序について分子レベルで解析を行ったものであり、全4章で構成されている。

第一章「序論」では、本研究の背景について述べている。まず、Ig-Hepta が、リガンドや機能が不明な GPCR が多く含まれる Adhesion クラスに分類され、Ig-Hepta の欠損マウスの解析から、肺の呼吸と免疫機能を支える肺サーファクタントの恒常性維持に重要な役割を担うことが明らかにされたことを説明している。過去の論文では、Ig-Hepta が肺サーファクタントの生合成系や分解系に影響を与えていることが報告されているが、本論文では Ig-Hepta 欠損マウスの肺において肺気腫に似た炎症応答の所見が認められたことを述べており、Ig-Hepta と肺気腫の発症との関連について指摘をしている。続いて、肺気腫の発症機序について現在の知見について説明をしており、活性化肺胞マクロファージ、炎症性サイトカイン、タンパク質分解酵素、活性酸素種、肺サーファクタントなどの寄与について述べている。そして、Ig-Hepta 欠損マウスが肺気腫の発症機序を解明する上で有用なモデル動物となり得る可能性を指摘し、Ig-Hepta の肺の表現型解析の重要性を説明している。

第二章「材料と方法」では、本研究で用いた材料および実験方法が述べられている。

第三章「結果」では、これまでに知られている肺気腫の特徴が Ig-Hepta 欠損マウスの肺において認められるかを確認している。まず、抗体アレイを用いて肺胞洗浄液中に存在するサイトカインやケモカインの量を測定した結果、MCP-1 などの炎症性メディエーターが高発現していることを明らかにしている。次に、肺気腫の進行重要であることが知られる活性酸素種の産生量を調べるため、単離した肺胞マクロファージの H₂DCFDA 染色と肺胞洗浄液および肺組織の過酸化脂質の定量を行っている。その結果、正常マウスと比較して Ig-Hepta 欠損マウスの肺胞マクロファージにおける活性酸素種の産生が週齢とともに増加し、肺の酸化ストレスが上昇していることを明らかにしている。さらに、肺胞マクロファージにおいて酸化ストレス応答性の転写因子である NF-κB が活性化していないかを確認している。ウェスタン解析によって Ig-Hepta 欠損マウスの肺胞マクロファージでは NF-κB の核移行が促進することを示し、ゲルシフトアッセイによってこの NF-κB が NF-κB 結合配列と相互作用することを示しており、NF-κB の活性化と下流遺伝子の発現調節が行われていることを示唆する結果を得ている。NF-κB の下流遺伝子産物であり、また、肺気腫の進行に関与する分子としてタンパク質分解酵素である Matrix metalloproteinase (MMP)が知られている。Ig-Hepta 欠損マウスの肺における MMP の発現量および活性について調べるため、肺胞洗浄液を用いたウェスタン解析およびゼラチンザイモグラフィと肺胞マクロファージを用いた定量 PCR を行った結果、MMP-2 と MMP-9 の発現量および活性ともに Ig-Hepta 欠損マウスで上昇していることを明らかにしている。さらに、活性酸素種の生成や NF-κB の活性化を阻害する薬剤を肺胞マクロファージに作用させると、これら MMP の活性量が著しく低下することを示している。最後に、Ig-Hepta 欠損がどのような機序で肺気腫進行に導くのか検証している。胎生 18.5 日目のマウスでは、Ig-Hepta の発現は確認できるものの、Ig-Hepta 欠損による肺胞マクロファージの集積や MMP-2 と MMP-9 の発現上昇は認められないことを見出している。そこで、肺胞マクロファージの活性化が顕著になる以前の胎児の肺における炎症性メディエーターの発現プロファイルを抗体アレイで調べた結果、MCP-1 の増加が Ig-Hepta 欠損マウスで認められることを明らかにしている。

第四章「考察」では、以上の結果をまとめ、Ig-Hepta 欠損による肺胞マクロファージの活性化と肺気腫様表現型の発症機序について議論をしている。

以上を要するに、本論文は、肺胞の免疫調節を制御する新たな仕組みがあり Ig-Hepta がその担い手であることを提唱するとともに、これまであまり理解の進んでいなかった Adhesion クラス GPCR の生理機能の解明に寄与しており、理学的貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。