九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

# Cigarette smoke impairs phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages via inhibition of the histone deacetylase/Rac/CD9 pathways

野田, 直孝

https://doi.org/10.15017/1441069

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏　　名：野田直孝

論文題名：

Cigarette smoke impairs phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages via inhibition of the histone deacetylase/Rac/CD9 pathways

（タバコ煙は、ヒストン脱アセチル化酵素／Rac／CD9 の経路を抑制して肺胞マクロファージによるアポトーシス好中球の貪食を障害する）

区　　分：甲

## 論　文　内　容　の　要　旨

エフェロサイトーシスは、恒常性を維持するアポトーシス細胞の貪食であり、細胞内の有毒物質の放出とその後の組織損害を防いでいる。喫煙によって引き起こされるコモンディジーズである慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を有する患者の肺胞マクロファージにおいて、エフェロサイトーシスの障害が報告された。COPD では、肺胞マクロファージのヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 活性が低下している。我々は、HDAC 活性の低下がエフェロサイトーシスの障害に関係しているかどうかを調べた。マウス肺胞マクロファージを気管支肺胞洗浄によって採取し、アポトーシスを誘導したヒト多核白血球をエフェロサイトする能力を評価した。タバコ煙抽出液 (CSE) あるいはトリコスタチン A (TSA) (HDAC 阻害剤) を用いた肺胞マクロファージの前処置は、エフェロサイトーシスを抑制した。また、CSE は HDAC 活性を低下させた。TSA はエフェロサイトーシスの重要な仲介役である Rac 活性を抑制した。TSA に引き起こされたこれらの障害は、アミノフィリン (強力な HDAC 活性剤) を用いた肺胞マクロファージの処置によって回復された。さらに根底にある機序を解明するために、TSA に引き起こされたエフェロサイトーシスの障害における CD9 の役割を探索した。CD9 は、テトラスパン膜貫通型タンパク質で種々の病原体や物質の取り込みを促進する。TSA は、肺胞マクロファージの CD9 発現を著明に抑制した。Rac 阻害剤によって CD9 発現は部分的に抑制された。抗 CD9 モノクローナル抗体や CD9 siRNA を用いた前処置は、エフェロサイトーシスを抑制した。この抑制は、アポトーシス細胞に対する肺胞マクロファージの結合を減少させたことに起因しうる。これらの結果は、喫煙が HDAC/Rac/CD9 の経路を抑制してエフェロサイトーシスを障害することを示唆する。アミノフィリン/テオフィリンはエフェロサイトーシスの障害を回復させるのに有効で、COPD 患者の治療として有用かもしれない。