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

# 論文審査の結果の要旨

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。本論文では、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。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な解答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格とした。