

Identification of Pathogenic Cardiac CD11c+ Macrophages in Nod1-Mediated Acute Coronary Arteritis

本村, 良知

<https://hdl.handle.net/2324/1543940>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



(別紙様式2)

氏 名	本村 良知				
論 文 名	Identification of Pathogenic Cardiac CD11c ⁺ Macrophages in Nod1-Mediated Acute Coronary Arteritis				
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	北園 孝成	
	副 査	九州大学	教授	福井 宣規	
	副 査	九州大学	教授	笹栗 俊之	

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

川崎病は小児の急性熱性疾患であり、冠動脈に炎症を起こし、動脈瘤を合併することが問題となっているが、その詳細な発症メカニズムは不明である。申請者らは、自然免疫受容体 **Nod1** のリガンドを用いた川崎病類似冠動脈モデルを用いて冠動脈炎の浸潤細胞および発症機序について検討した。

Nod1 リガンド投与マウスに様々な方法で細胞消去を行ったところ、骨髄系貪食細胞の関与が示唆された。そこで、冠動脈炎を起こした心臓より白血球を分離し、フローサイトメトリーで解析したところ、**CD11c** 陽性細胞が特異的に増加していた。この反応は **Nod1** 欠損マウスでは認めなかった。この細胞は単球系の表面マーカーを有しており、遺伝子プロファイルはマクロファージに近く、**CD11c** 陽性マクロファージと命名した。

また、細胞浸潤機序の解析として、血球系細胞または非血球系細胞特異的に **Nod1** を欠損したマウスを作成し、**Nod1** リガンドを投与したところ、非血球系細胞の **Nod1** が冠動脈炎に必須であることが判明した。マウスより分離培養した内皮細胞は **Nod1** リガンドの刺激で様々なケモカインを産生し、さらに百日咳毒素でケモカイン受容体を阻害すると、冠動脈炎が劇的に改善した。ケモカインの中でも、**CCR2** 欠損マウスでは炎症の改善を認めており、関与が示唆された。

これらのことより **Nod1** リガンドを用いた川崎病類似冠動脈炎における単球由来の **CD11c** 陽性マクロファージの寄与が示唆され、この細胞の集積には、内皮細胞により産生される **CCL2** などのケモカインが関与していることが示唆された。

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。本論文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、各調査委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回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。