

Surfactant protein D prevents mucin overproduction in airway goblet cells via SIRP α

秦, 兼太郎

<https://hdl.handle.net/2324/7329385>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © The Author(s) 2024



(別紙様式2)

氏 名	秦 兼太郎
論 文 名	Surfactant protein D prevents mucin overproduction in airway goblet cells via SIRP α (SP-DはSIRP α を介して気道杯細胞のムチン分泌過多を抑制する)
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 澤 新一郎 副 査 九州大学 教授 久場 敬司 副 査 九州大学 教授 中原 剛士

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

過剰なムチン分泌は喘息や慢性閉塞性肺疾患といった慢性気道疾患において共通の特徴であり、疾患増悪の要因となっている。サーファクタントプロテインD (SP-D) は免疫細胞へ作用して、気道疾患を予防するが、気道上皮細胞に対して直接的な作用を示すかどうかは不明であった。申請者らは、気道上皮細胞におけるムチン産生に対してSP-Dが抑制的な作用を示すか調べることにした。まず、ヒト初代気道上皮細胞 (HBEC) の気液界面 (ALI) 培養を行い、多列上皮へと分化したヒト気道上皮モデルを作成した。次に、タバコの煙に含まれる主要な毒性物質であるベンゾピレン (BaP) を用いて、ヒト気道上皮モデル、気道分泌細胞株、およびマウスの気道上皮においてムチン5AC (MUC5AC) 産生を誘導した。そして、BaPによるムチンの過剰産生に対するSP-Dの保護作用を調べた。BaPはALI培養したHBECにおいてMUC5AC産生を増加させ、この効果はSP-Dによって抑制された。また、SP-DはNCI-H292細胞においてBaPによる細胞外シグナル制御キナーゼ (ERK) のリン酸化とMUC5ACの発現を抑制したが、NCI-H441細胞では抑制しなかった。SP-Dと結合するシグナル制御タンパク質 α (SIRP α) はHBECとNCI-H292細胞で発現がみられたが、NCI-H441細胞ではみられなかった。NCI-H292細胞において、SIRP α をノックダウンすると、BaP誘導性のERKリン酸化とMUC5AC産生に対するSP-Dの抑制効果が消失した。また、SP-DはSIRP α の下流のSH2ドメイン含有チロシンホスファターゼ-1 (SHP-1) を活性化した。最後に、申請者らはこれらのin vitroでの知見と一致して、マウスにSP-Dを気管内投与すると、気道上皮細胞において、BaPによるERKのリン酸化とMuc5acの発現が抑制された。また、申請者らはSP-Dが気道上皮細胞に直接作用し、SIRP α への結合とSHP-1を介したERKの脱リン酸化を介してムチンの分泌を抑制することを示した。SIRP α を標的とすることは、慢性閉塞性肺疾患や喘息などの慢性気道疾患におけるムチン分泌過多を抑制する新しい治療法となる可能性がある。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。