

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	三木 里美
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 S1-Propenylcysteine promotes IL-10-induced M2c macrophage polarization through prolonged activation of IL-10R/STAT3 signaling (S1-プロペニルシステインは IL-10R/STAT3 シグナリングの活性化を延長することにより IL-10 誘導性の M2c マクロファージへの極性化を促進する)			
論文審査担当者			
主査	教授	中野 由紀子	印
審査委員	教授	東 幸仁	
審査委員	准教授	川口 浩史	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>マクロファージは、組織微小環境の変化に応じて可逆的に機能を変化させ、炎症性の M1 マクロファージや抗炎症性の M2 マクロファージに分極する。正常組織では、M1/M2 マクロファージのバランスが保たれ、組織恒常性が維持されているが、慢性的に炎症が生じている動脈硬化プラークでは、M1 マクロファージが優位となり、炎症性サイトカインの産生により炎症が増悪化している。一方、薬剤投与等により M2 マクロファージへの極性化の促進を介して、血管組織の炎症が抑制され、動脈硬化が改善することが報告されている。したがって、M1/M2 マクロファージの極性化比率を調節し、炎症を抑制することは、動脈硬化の改善に繋がると考えられる。</p> <p>ニンニクを水溶性エタノール中で 10 ヶ月以上熟成した熟成ニンニク抽出液 (AGE) は、臨床試験や動脈硬化モデル動物である ApoE 欠損マウスにおいて、動脈硬化の進展を抑制することが報告されている。また、AGE は、ApoE 欠損マウスの胸部大動脈において、M1 マクロファージのマーカー遺伝子の発現量を低下させ、M2 マクロファージのマーカー遺伝子の発現量を増加させたため、マクロファージの極性化を調節する可能性が示唆されている。しかしながら、その作用メカニズムおよび薬理活性成分は、明らかとなっていない。AGE 中の特徴的な成分のひとつである S-1-プロペニルシステイン (S1PC) は、近年様々な薬理作用を示すことが報告されてきた。本研究では、S1PC によるマクロファージの極性化調節作用を検討した。</p> <p>C57BL/6J マウス由来の骨髄由来マクロファージ (BMDM) を用いて、マクロファージの極性化に必要なサイトカインシグナルに対する S1PC の作用を評価した。BMDM は、LPS と IFN-γ により炎症性 M1 マクロファージへ、IL-4 により抗炎症性 M2a マクロファージへ、IL-10 により抗炎症性 M2c マクロファージへと極性化を誘導することができる。サイトカインによるマクロファージの極性化には、転写因子である Signal transducer and activator of transcription (STAT) の活性化が重要である。S1PC は、LPS と IFN-γ による STAT1 の活性化や IL-4 による STAT6 の活性化には影響しなかったが、IL-10 による STAT3 の活性化を持続させることが示され、AGE も同様の作用を示した。本結果から、AGE および S1PC は、IL-10 による STAT3 のリン酸化を選択的に持続させることが示唆された。</p> <p>IL-10 が受容体に結合すると、非受容体型チロシンキナーゼ Janus kinase 1 (JAK1) が自己リン酸化し、IL-10R の α 鎖の細胞内ドメインをリン酸化する。STAT3 は、リン酸化された IL-10Rα に結合し、JAK1 によりリン酸化されることで核移行し、M2c マクロファージへの極性化を誘導する。S1PC は、STAT3 と同様に IL-10Rα の活性化を持続させ</p>			

るが、その上流因子である JAK1 の活性には影響を与えなかった。このメカニズムとして、S1PC が脱リン酸化酵素 SH2 containing inositol polyphosphate 5-phosphatase 1 (SHIP1) と IL-10R α の相互作用を阻害することを確認した。したがって、S1PC は、IL-10R α と SHIP1 の相互作用を阻害することにより、IL-10R α の脱リン酸化を抑制し、IL-10R α と STAT3 の活性化を持続させることが示唆された。

次に、S1PC による IL-10R α と STAT3 の活性化の持続が、マクロファージの極性化に与える影響を評価するためにポピュレーション解析を行った結果、IL-10 単独よりも、IL-10 と S1PC にて極性化することにより、M2c 様マクロファージの割合が増加した。また、IL-10 と S1PC により誘導された M2c 様マクロファージは、高い IL-10 産生能を有し、極性化後に LPS 添加により炎症を誘発しても、高い M2c 様マクロファージの割合を維持し、一方で、M1 様マクロファージの割合や炎症性サイトカイン産生は低下させた。したがって、S1PC は、IL-10 存在下で IL-10 産生能の高い M2c 様マクロファージを誘導し、強い抗炎症作用を発揮することが明らかとなった。

以上の結果から、S1PC は、IL-10 産生能の高い M2c 様マクロファージへの極性化を促進し、抗炎症作用を発揮することが明らかとなり、AGE による動脈硬化の改善は、S1PC による本作用に起因する可能性が示唆された。また、AGE および S1PC は、様々な慢性炎症性疾患に対する有用性が期待される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が三木里美に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。