

京都大学	博士 (医 学)	氏名	夜 久 愛
論文題目	Regnase-1 Prevents Pulmonary Arterial Hypertension Through mRNA Degradation of Interleukin-6 and Platelet-Derived Growth Factor in Alveolar Macrophages (Regnase-1 は、肺胞マクロファージにおいて IL-6 及び PDGF mRNA の分解を介して肺動脈性肺高血圧症を制御する)		
(論文内容の要旨)			
<p>肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary Arterial Hypertension: PAH) は、肺動脈構成細胞の異常な増殖により肺動脈の狭窄や閉塞をきたし、肺動脈圧が上昇する肺高血圧症である。PAH の発症・進展過程に炎症性サイトカインを介した慢性的な炎症が関与することが報告されているが、詳細な機序は不明である。そこで、免疫細胞の活性化や炎症を抑えるブレーキとしての働きをもつ Regnase-1 分子に着目した。Regnase-1 は、Interleukin (IL)-1β や IL-6 などの炎症性サイトカインをはじめとした、免疫細胞活性化に関連するタンパク質をコードする mRNA を分解する酵素として機能する。本研究では、Regnase-1 が炎症を抑制することで PAH 病態を制御しているという仮説を立て、以下のような方法を用いて研究を行った。</p> <p>まず、肺高血圧症患者と健常者の末梢血単核球における Regnase-1 遺伝子発現量を比較した。その結果、肺高血圧症患者では Regnase-1 発現量が健常者と比べて低下していることが明らかになった。次に、Regnase-1 の発現量によって肺高血圧症患者を2群に分けると、Regnase-1 発現量が低い群の方が高い群と比較して疾患の予後が悪いということが分かった。これらの結果よりヒト肺高血圧症の病態に Regnase-1 が関与している可能性が考えられた。そこで、肺高血圧症のサブグループである膠原病関連 PAH 患者に関して詳細に検討したところ、Regnase-1 発現量と PAH 重症度が負に相関しており、Regnase-1 が肺高血圧症、特に膠原病関連 PAH の病態に関与することが示唆された。</p> <p>炎症性サイトカインは、主に骨髄系細胞で分泌されることから骨髄系細胞特異的 Regnase-1 欠損マウス2系統 (CD11c-Cre もしくは LysM-Cre/ Regnase-1 flox) を作製した。両系統のマウスが PAH を自然発症し、病理像では、既存の PAH モデルマウスで再現することが困難であった重症 PAH 患者でみられる肺動脈の叢状病変を呈した。さらに、膠原病患者に合併することの多い、肺静脈閉塞症や心臓の線維化も合併しており、膠原病関連重症 PAH の新規モデルマウスになりうると考えられた。これら2系統のマウスに共通する点は、肺胞マクロファージにおける Regnase-1 欠損であるため、肺胞マクロファージにおける Regnase-1 欠損が膠原病関連 PAH 病態を引き起こしている可能性が示唆された。そこで、クロドロン酸を経気道投与することにより肺胞マクロファージを除去したところ、Regnase-1 欠損マウスの PAH 病態の改善を認めた。この結果より、肺胞マクロファージに発現する Regnase-1 が PAH 病態を負に制御することが明らかとなった。次に、Regnase-1 欠損マウスから単離した肺胞マクロファージと肺動脈の transcriptome 解析を組み合わせて解析することで、Regnase-1 欠損肺胞マクロファージがどのような因子を介して肺動脈構成細胞の異常な増殖を引き起こしているのかを検討した。そして、同定された因子の中から Regnase-1 によって直接制御される遺伝子を抽出した。その結果、IL-1β, IL-6, PDGF などの遺伝子が Regnase-1 によって分解制御されることが明らかになった。そこで、Regnase-1 欠損マウスを用いて、これら因子を阻害する実験をしたところ、IL-6 や PDGF を阻害することで PAH 病態の改善がみられた。</p> <p>以上の結果より、肺胞マクロファージにおける Regnase-1 が IL-6, PDGF の mRNA 分解を介して PAH 病態を負に制御していることを明らかにした。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

肺動脈性肺高血圧症の病態に炎症が関与することが報告されているが、その詳細は不明な点が多い。本研究は、肺動脈性肺高血圧症において、炎症性サイトカインなどの mRNA を分解することにより免疫細胞の活性化や炎症を制御する RNA 分解酵素 Regnase-1 の果たす役割について検討が行われた。

まず、肺高血圧症患者の末梢血単核球における Regnase-1 発現量が健常者に比して低下しており、特に膠原病性肺動脈性肺高血圧症において肺高血圧症の重症度の指標と Regnase-1 発現量に相関関係がみられたことから、Regnase-1 が膠原病性肺動脈性肺高血圧症の病態において重要な役割を果たしている可能性が示された。さらに、骨髄系細胞特異的 Regnase-1 欠損マウスを作製した結果、このマウスは肺動脈性肺高血圧症に加えて肺静脈閉塞症や心臓の線維化を自然発症し、膠原病性肺動脈性肺高血圧症の病態を模しているということが明らかになった。さらに、このマウスを用いて肺動脈性肺高血圧症の病態を詳細に検討し、肺胞マクロファージにおける Regnase-1 が IL-6 や PDGF の mRNA 分解を介して肺動脈性肺高血圧症の病態を負に制御していることを示した。

以上の研究は、肺動脈性肺高血圧症における Regnase-1 を介した炎症制御機構の解明に貢献し、肺動脈性肺高血圧症の病態の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 4 年 1 1 月 2 1 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降