

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 加藤 大雅

炎症反応は外傷や感染に対する重要な生体防御系であり、好中球の一過的な浸潤を伴う起炎期と、マクロファージ (MΦ) などの食食細胞がアポトーシスした炎症細胞や組織層のクリアランスを行う収束期からなる。特に収束過程は組織恒常性の維持に必須であり、この制御が破綻すると慢性炎症や組織障害を伴う病態へと発展してしまう。12/15-リポキシゲナーゼ (12/15-LOX) は、多価不飽和脂肪酸のアラキドン酸やEPA、DHAを基質として、炎症抑制性の脂質メディエーター産生に関わることが知られている酵素である。これまでに12/15-LOX欠損マウスのフェノタイプとしては、自己免疫疾患の自然発症が報告されており、その生体恒常性維持に対する重要性は示唆されているが、その詳細なメカニズムに関しては未だに不明な点が多く残されている。

加藤は本論文において12/15-LOX陽性MΦを用いた解析から、細胞レベルで特徴的な遺伝子発現パターンを規定する転写制御機構を明らかにし、それを制御する活性代謝物の同定を目指した。さらに、このような12/15-LOX依存的なMΦの機能が炎症の収束に及ぼす影響について個体レベルでの解析を行った。その結果、加藤は12/15-LOX陽性MΦにおける*tgfb2*の発現が12/15-LOX依存的であることを見出し、その転写制御機構として、転写因子ATF2の関与を網羅的パスウェイ解析より明らかにした。また、*tgfb2*の発現を促進する12/15-LOX由来の活性代謝物として12(S)-HETEを見出した。さらにマウス個体レベルでの解析から、腹膜炎収束期におけるCD4<sup>+</sup>T細胞やFoxP3<sup>+</sup>制御性T細胞の増加が12/15-LOX KOマウスで有意に減弱すること、またこの変化がTGFβ2阻害時にも同様に観察される事を示した。このように、細胞質の脂肪酸代謝酵素が転写制御に関わるメカニズムは大変興味深く、MΦにおいて12/15-LOX由来の活性代謝物12(S)-HETEが構造特異的に相互作用する標的分子の存在が強く示唆される。

加藤の博士論文は、12/15-LOX代謝物が炎症抑制に働く新規作用メカニズムを提案しており、かつ12(S)-HETEの創薬への応用の可能性を示唆している。よって本論文は生物学・薬学の領域において非常に意義深い論文であると評価できる。

以上のことから本論文は博士(薬科学)の学位請求論文として合格として認められる。