

# 論文審査の結果の要旨

氏名 入口 翔一

本論文は本文6章と図表から構成され、呼吸器領域の希少疾患である肺胞蛋白症の新規発症機序同定を目的として行った研究成果をまとめたものである。

肺胞蛋白症は、肺胞マクロファージのサーファクタント処理機能不全によって、肺胞腔内でのサーファクタント異常蓄積を呈する呼吸器領域の希少疾患である。これまでその発症機序として、GM-CSF シグナル異常が同定された。一方で、これ以外の発症機序で本疾患が引き起こされる可能性も示唆されてきたが、その詳細は不明である。近年、肺胞蛋白症症例における血清中での炎症性サイトカインの上昇という知見や特に血液・免疫疾患罹患患者にて二次的に本疾患を発症するという知見が報告されている。炎症性サイトカイン IFN- $\gamma$ の産生は、活性化T細胞でのT細胞特異的転写因子であるT-betによって制御されている。IFN- $\gamma$ はさらにマクロファージ等の炎症性サイトカイン産生促進を通じて1型免疫反応全体を制御する。先行研究より、T-betの発現制御異常によるT細胞の異常活性化は、様々な血液・免疫疾患の発症と進展を担っていることが示されてきた。以上の背景より申請者は、T細胞の異常活性化が本疾患発症に関与するという仮説を立てた。

この可能性を検証するため、申請者はT細胞特異的にT-betを過剰発現する遺伝子改変マウスが肺胞蛋白症様病態を発症するか解析を行った。まず詳細な病理学的解析より、導入遺伝子ホモ接合体マウスがヒト肺胞蛋白症に酷似する表現形を呈することを明らかにした。さらに、導入遺伝子の挿入部位解析とリンパ球移植実験を行うことで、T細胞でのT-bet過剰発現が二次的に肺胞蛋白症を惹き起こすことを証明した。

引き続き、病態発症機序を明らかにする為、肺胞中の免疫細胞の遺伝子発現解析を行った。その結果、GM-CSFシグナル異常を基盤とする肺胞蛋白症で起こるPU.1の発現低下は認められなかった一方で、炎症性サイトカインの発現亢進が起こっている事を明らかにした。以上の結果と肺胞中での炎症性サイトカイン定量解析より、本マウスにおける肺胞蛋白症発症には、肺での過剰な炎症反応が関与していることを示した。次に、フローサイトメーターによる肺胞中の白血球の表面抗原発現解析を行い、肺胞蛋白症を発症した個体の肺胞マクロファージは表面抗原の発現が顕著に変化していることを見出した。これらのマクロファージは貪食能の低下を呈するとともに、サーファクタント代謝に必須とされるPPARGの遺伝子発現が顕著に低下していることが明らかとなっ

た。以上より申請者は、肺泡マクロファージのサーファクタント処理に重要な機能が二次的に低下することによって肺泡中にサーファクタントが過剰蓄積される事を示した。最後に申請者は、上記の肺泡マクロファージの機能異常が単球・マクロファージ系列分化のどの段階で起きているかを検討するため、末梢血液と骨髄細胞の骨髄球系細胞分化能を解析した。解析の結果、肺泡蛋白症発症個体は単球の顕著な増加を認める一方で、成熟異常を呈する事を明らかにした。以上の結果より、肺泡中マクロファージの機能異常は造血幹細胞から単球・マクロファージ系列への分化・成熟異常によって引き起こされることを示した。

以上本論文の研究内容は、未だ不明な点の多い二次性肺泡蛋白症の発症機序解明に貢献するものと判断される。なお、本論文に記載された実験と考察は申請者が主体的となつて行ったものであり、その寄与は十分であると考えられる。よって、本成果は博士（生命科学）を授与できると認められる。