

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 小原 成将

学位論文題目：Pyroglutamated apelin-13 inhibits lipopolysaccharide-induced production of pro-inflammatory cytokines in murine macrophage J774.1 cells.

審査委員（主査）教授 竹内 弘 印

（副査）教授 自見 英治郎 印

（副査）教授 安細 敏弘 印

論文審査結果の要旨

近年オーファン受容体 APJ のリガンドとして発見された apelin は、APJ とともに様々な組織で発現が認められ、循環器・中枢神経・消化器・免疫系等における様々な病態生理学的な活性が報告されている。一方で病原性微生物に対する生体防御等、apelin の役割が明らかとなっていないものが多い。小原氏は本研究において、成熟した apelin のアイソフォーム中で最も活性の強いピログルタミン酸化 apelin-13 ([Pyr1]-apelin-13) が、細菌のリポ多糖 (LPS) により誘導されるサイトカインの産生に与える影響について、マウスマクロファージ様細胞株 J774.1 細胞を用いて検証した。

J774.1 細胞は APJ を定常状態で発現していたが、APJ の発現量は LPS 刺激による影響を受けないことが確認された。また [Pyr1]-apelin-13 の単独刺激では、J774.1 細胞の増殖や定常状態におけるサイトカイン産生に有意な影響は認められなかった。しかし、LPS 刺激前に [Pyr1]-apelin-13 で 16 時間の前培養を行うと、炎症性サイトカインであるインターロイキン-6 の mRNA 発現と培地中への分泌量が有意に減少することが確認された。このとき、[Pyr1]-apelin-13 で前培養処理した J774.1 細胞では、LPS 刺激により誘導される p38 mitogen-activated protein kinase と c-Jun N-terminal kinase のリン酸化が未処理群に比べ有意に減少したが、extracellular signal-regulated kinase のリン酸化には影響がなかった。

以上の結果は [Pyr1]-apelin-13 がマクロファージにおいて、LPS の誘導する炎症反応を抑制する可能性を初めて実験的に示したものである。加えて、この apelin の効果が LPS 刺激によって惹起される TLR4 下流の p38 mitogen-activated protein kinase と c-Jun N-terminal kinase シグナルへの作用を介したものであることまで示した本研究は、免疫機能の新たな制御機構の解明に資するものとする。本研究内容について申請者の小原成将氏に対し、主査と2名の副査による諮問を行った。apelin に関する関連研究の背景や用いた実験の手法、なかでもウェスタンブロットの結果の解釈等について質問と指摘がなされたが、今後の課題等を含めて概ね適切な回答を得た。総じて、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。