

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

鶴巻 寛朗 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 Protective role of proton-sensing TDAG8 in lipopolysaccharide-induced acute lung injury
(リポポリサッカライド誘導急性肺傷害におけるプロトン感知性TDAG8の保護的役割)
International Journal of Molecular Sciences, 16 : 28931-28942 (2015)
Hiroaki Tsurumaki, Chihiro Mogi, Haruka Aoki-Saito, Masayuki Tobo, Yosuke Kamide, Masakiyo Yatomi, Koichi Sato, Kunio Dobashi, Tamotsu Ishizuka, Takeshi Hisada, Masanobu Yamada, and Fumikazu Okajima

論文の要旨及び判定理由

生体において細胞外pHは7.4前後に保たれている。しかし炎症局所においては様々な炎症細胞の浸潤を伴い、低酸素、低pH環境となる。このような細胞外pHの変化を感知する機構としてプロトン感知性Gタンパク質共役型受容体（OGR1、TDAG8、GPR4）が近年報告されている。一方、肺炎などにより発症する急性肺損傷/急性呼吸促迫症候群（acute lung injury; ALI/ acute respiratory distress syndrome; ARDS）は様々な病態により二次的に起こるが、そのメカニズムについては不明な部分が多く、根治的な治療方法はわかっていない。ALI/ARDSにおいては、重症になると呼気凝集液のpHが低下することが報告されていることから、肺の局所においては低pH環境となることが想定される。この病態において主要な役割をはたすマクロファージ、好中球のような血球系細胞にはTDAG8が発現している。そこで、申請者はALIの病態への関与ならびに新規の治療標的となる可能性を調べる目的でALIモデルマウスにおけるTDAG8の役割を解析した。

(1) WTマウスとTDAG8-KOマウスの肺において、TDAG8以外のプロトン感知性受容体やLPSの受容体であるToll like receptor 4の発現に差は見られなかった。また、経気管的PBS投与後の肺においてTDAG8 mRNA発現量に変化はなかったが、LPS投与2時間後のTDAG8 mRNA発現量の上昇が見られた。(2) WTマウスとTDAG8-KOマウスにおける肺胞洗浄液ではマクロファージが主要な細胞であり、肺胞洗浄液中細胞においてTDAG8 mRNAが発現していることを確認した。(3) PBS投与群と比較してLPS投与群の肺胞洗浄液中白血球数は、気管内投与4時間後より有意に上昇し、好中球がその主要な細胞であった。LPS投与群において、WTマウスと比較してTDAG8-KOマウスでは気管内投与4時間後より総細胞数・好中球数の有意な増加を認めた。(4) LPS投与群において、TDAG8-KOマウスではWTマウスと比較して肺胞洗浄液中のタンパク漏出が多く、組織学的に肺胞腔や肺間質組織への炎症細胞の浸潤、肺組織傷害は増悪していた。(5) LPS群の肺や肺胞洗浄液においてサイトカイン（TNF- α 、IL-6）やケモカイン（KC/CXCL1、MIP-2/CXCL2）の発現が観察されるが、少なくともKC/CXCL1の発現はTDAG8-KOマウスではWTマウスと比較して有意に増加していた。

以上よりTDAG8は、肺胞マクロファージを介した肺におけるKCの産生、肺への好中球浸潤に対して抑制的に機能することで、肺傷害の悪化を抑制し、TDAG8はALIにおいて保護的に働くことが考えられた。

本研究はALIにおけるプロトン感知性TDAG8の役割を示し、今後、ALI/ARDSをはじめ呼吸器疾患における病態の解明や治療応用に貢献するものと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成28年1月22日）

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）
生体防御機構学講座 小児科学分野 担任 荒川 浩一 印

副査 群馬大学教授（生体調節研究所）
代謝・内分泌学講座 細胞調節分野 担任 小島 至 印

副査 群馬大学教授（生体調節研究所）
代謝・内分泌学講座 遺伝生化学分野 担任 泉 哲郎 印