

Title	Polarization of M2 macrophages requires Lamtor1 that integrates cytokine and amino-acid signals
Author(s)	木村, 哲也
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61602
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	木村 哲也
論文題名 Title	Polarization of M2 macrophages requires Lamtor1 that integrates cytokine and amino-acid signals (Lamtor1はサイトカインシグナルとアミノ酸シグナルを統合し、M2マクロファージの分化に必須である)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>マクロファージの活性化は、栄養素やサイトカインをはじめとする周囲の微小環境から影響を受ける。M1(炎症性)マクロファージがグルコースを重要なエネルギー源とすること、M2(抗炎症性)マクロファージが脂肪酸をエネルギー源とすることは知られていたが、アミノ酸の役割については未解明であった。マクロファージは日々体内で生じるアポトーシス細胞を食食し、その消化によってリソソーム内で大量のアミノ酸やコレステロールが生じる。リソソームにはRagulatorおよびv-ATPaseといった蛋白複合体が存在し、アミノ酸感知に働くことが近年解明されつつある。細胞内アミノ酸の量はキナーゼ複合体mTORC1の活性に反映されるが、mTORC1を活性化する際のリソソームにおける足場がLamtor1, 2, 3, 4, 5で構成されるヘテロ五量体Ragulatorであり、Lamtor1はRagulatorをリソソームに稽留する唯一の蛋白である。本研究では、マクロファージの活性化・分化における細胞内アミノ酸の役割を、Lamtor1を中心に検討した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>マクロファージにおいてLamtor1を欠損する条件的ノックアウトマウスをCre-LoxPシステムを用いて作成した(以後cKOマウスと呼ぶ)。マクロファージにおけるLamtor1の働きを調べるため、上記マウスおよび野生型のマウスの骨髄細胞からM-CSFによって誘導されたBone marrow-derived macrophage (BMDM)を作成し、マクロファージの種々の機能をLamtor1欠損BMDMと野生型BMDMと比較した。Lamtor1欠損マクロファージは、接着能・細胞表面分子等の発現には異常を認めなかったが、活性化には著明な変化を来した。すなわちM2マクロファージのマーカーであるArginase 1, Interleukin 10, Resistin-like molecule alpha (RELMα), Mannose receptor (MR)が発現しなくなる一方、M1マクロファージとしての活性化は亢進しpro-inflammatory cytokinesおよびiNOSの発現が野生型と比べ増加した。無菌性腹膜炎の治癒期を観察するモデルにてin vivoでのM2マクロファージ誘導を検討したところ、cKOマウスではlittermate controlと異なりM2マクロファージ(CD11b陽性・MR陽性細胞またはCD11b陽性・RELMα陽性細胞)が出現しなかった。これによりLamtor1のM2マクロファージ分化における重要性がin vitroおよびin vivoで確認された。Lamtor1はv-ATPaseと共同でアミノ酸感知に関わり、mTORC1を活性化することが知られているが、mTORC1を最大限に活性化するためにはIL-4とアミノ酸シグナルが同時に存在することが必要であった。アミノ酸飢餓、v-ATPase阻害、mTORC1阻害いずれもM1マクロファージ分化は抑制せず、M2マクロファージ分化のみ著明に抑制した。即ち、これらのアミノ酸感知シグナルは、M2マクロファージの分化とカップリングされていた。アミノ酸感知装置がどのような機序でM2マーカー遺伝子の発現に関与しているか、遺伝子発現マイクロアレイおよびソフトウェアを用いたシグナル解析などさらなる探索を行い、Lamtor1とmTORC1がマクロファージにおける25-hydroxycholesterolの産生に必須であり、転写因子LXRを活性化してM2マーカー遺伝子の発現を促進することを見出した。LXRはリガンド依存的に活性化される核内受容体型転写因子で、リガンドに結合していると遺伝子発現を促進し、リガンド非結合型は遺伝子発現を抑制することが知られていたが、リガンド非結合型LXRが上述のM2マーカー遺伝子の発現に対し強力な阻害因子となることを新しく見出した。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>細胞内アミノ酸を感知してmTORC1が活性化される際の足場として知られてきたLamtor1は、アミノ酸シグナルとIL-4シグナルを統合してmTORC1を強く活性化するために必須である。Lamtor1と活性化mTORC1は25-hydroxycholesterolを介して転写因子LXRを活性化し、M2マクロファージの分化を促進する。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 木村 哲也	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 熊ノ御 淳
	副 査 大阪大学教授 石井 経
	副 査 大阪大学教授 竹田 潔
論文審査の結果の要旨	
<p>免疫系の細胞において、特定の機能と特定の栄養素がカップリングされていることが近年明らかにされつつある。発表者はこれまでほぼ明らかにされていなかった、マクロファージの活性化におけるアミノ酸およびアミノ酸感知シグナルの役割を研究した。リソソーム膜に局在する蛋白Lamtor1はアミノ酸感知における重要な足場蛋白であるが、本蛋白のノックアウトマウスを作成し、Lamtor1がM2マクロファージとしての活性化において極めて重要であることを発見した。さらにアミノ酸そのもの、またLamtor1と協同でアミノ酸感知に関わるv-ATPaseおよびmTORC1といったアミノ酸感知蛋白複合体が、M2マクロファージとしての活性化において特異的に重要であることを示した。また、遺伝子発現マイクロアレイによる網羅解析とシグナル経路解析により、Lamtor1およびmTORC1が核内受容体型転写因子LXRの活性を支配することを見出し、それが内因性リガンド25-hydroxycholesterolの量を介して行われるという分子機構を明らかにした。さらに、活性化型LXRがM2マクロファージとしての活性化に必須であることを見出した。</p> <p>以上のとおり発表者は新規性が高く強いインパクトを有する研究を行い、実験技術、論理性、英文執筆能力においても優れており、博士（医学）の学位授与に値する。</p>	