

Title	The Regulation of Neutrophil Extracellular Trap-induced Tissue Damage by Human CD177
Author(s)	米山, 知寿
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87898
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	米山 知寿
論文題名 Title	The Regulation of Neutrophil Extracellular Trap-induced Tissue Damage by Human CD177 (ヒトCD177による好中球細胞外トラップ誘発組織障害の制御)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 異種移植における拒絶反応には、好中球による組織損傷が寄与している。したがって、好中球の機能を抑制することは、異種移植による拒絶反応の抑制に有効であると考えられる。我々は、ブタ内皮細胞(PEC)にヒトCD31を異所性に発現させると、CD31の同種親和性結合を介して好中球の誘導する細胞傷害性が有意に抑制されることを明らかにした。CD177は最近、内皮細胞上のCD31の高親和性の異種親和性結合パートナーであることが報告された。そこで我々は、PEC上のヒトCD177が、CD31と比較して好中球誘導性細胞傷害の強い抑制を引き起こすのではないかと考えた。本研究では、PEC上のヒトCD177の好中球介在性細胞傷害に対する抑制機能を検討した。	
〔方法ならびに結果(Methods/Results)〕	
方法：PECにhCD177およびhCD31遺伝子をコードするcDNAインサートを含むクローニングプラスミドをトランスフェクトした。PMA存在下でPECまたはPEC/CD177と共培養した後、フローサイトメトリーにより好中球による細胞傷害性を評価した。また、hCD177による抑制のメカニズムを明らかにするため、SHP-1のリン酸化をイムノブロット解析により測定した。	
結果：PEC上のヒトCD177は、好中球誘導細胞傷害性の有意な低下を誘導した。さらに、PEC上のCD177は、好中球におけるSHP-1のリン酸化の有意な増加を誘導し、NETosisを抑制した。	
〔総括(Conclusion)〕 ヒトCD177は、NETosisの抑制を介して、好中球を介した細胞傷害を抑制することが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 米山 知寿	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 奥山 宏臣
	副 査 大阪大学教授 茂呂 和世
	副 査 大阪大学教授 新谷 謙
論文審査の結果の要旨	
<p>本学位論文の審査は、提出論文の内容、口頭発表、および口頭試問の質疑応答に基づき、3名の審査員（主査：奥山教授、副査：新谷教授、茂呂教授）によって行われた。</p> <p>世界でドナー不足が問題になる中、異種移植の拒絶反応の機序が明らかになってきている。異種移植における拒絶反応の抑制を目指した基礎研究では、これまで糖鎖抗原や補体制御、抗凝固反応、加えてT細胞制御の研究はなされてきたが、自然免疫系細胞の制御に関しては、NK細胞の制御方法以外の研究は未だに乏しい。この異種移植の開発に携わる研究者、研究拠点は国際的にも限られ、国内では我々のグループに限られている。中でも自然免疫の制御を主眼にするグループはごく一部である。</p> <p>本論文は異種移植における好中球の誘導する組織損傷の制御についての内容である。以前、ブタ血管内皮細胞（PEC）にヒトCD31を異所性に発現させると、CD31の同種親和性結合を介して好中球の誘導する細胞傷害性が有意に抑制されることを明らかにした。本論文では、CD177を異所性に発現させることで、好中球の誘導する細胞傷害性は有意に抑制されることを明らかにした。本研究による成果にて、血管内皮細胞や線維芽細胞におけるCD177の発現が好中球による免疫反応を抑制することが、異種移植技術の更なる進展の可能性を示した。</p> <p>以上より、学位論文として十分な内容を有すると判断した。</p>	