

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 川野 亜希

学位論文題目 Docosahexaenoic acid enhances M2 macrophage polarization via the p38 signaling pathway and autophagy

審査委員 (主査) 竹内 弘



(副査) 小野 堅太郎



(副査) 松原 琢磨



学位審査結果の要旨

免疫応答において主要な役割を果たすマクロファージは、機能に応じて M1・M2 表現型に分類される。M1 マクロファージは感染防御や炎症の促進に関与する一方で、M2 マクロファージは組織修復や炎症の収束に関与するとされる。近年、多価不飽和脂肪酸の一種であるオメガ3系脂肪酸が炎症抑制効果を助長することが報告されている。しかし、オメガ3系脂肪酸とマクロファージ表現系との関連性とその分子メカニズムの詳細は明らかとなっていない。申請者の川野氏は本研究において、オメガ3系脂肪酸であるドコサヘキサエン酸 (DHA) が、マクロファージの分化に及ぼす影響について検討している。

ヒト単球系細胞株 U937 細胞および THP-1 細胞を、M2 マクロファージ分化誘導因子である IL-4 で処理すると、M2 マクロファージ分化の指標となる細胞表面分子の発現が誘導されることを mRNA およびタンパク質レベルで確認した。そこで両細胞株を DHA で処理すると、いずれの細胞においても M2 マクロファージ分化の指標とされる CD23、CD164、CD206 の発現が mRNA およびタンパク質レベルで上昇した。また、U937 細胞では抗炎症性サイトカインである IL-10 および TGF- β について、DHA 処理により mRNA 発現の誘導と、ELISA 法によって測定した分泌量の増加を認めた。次に DHA による M2 マクロファージ分化マーカー発現上昇の機序を調べるため、U937 細胞における M2 マクロファージ分化に関与する転写因子として STAT6 および KLF4 の挙動について調べた。STAT6 のリン酸化は IL-4 によって誘導されたが、DHA 処理では誘導されなかった。しかし IL-4、DHA 処理はいずれも KLF4 の mRNA 発現上昇を誘導した。また、U937 細胞を DHA 処理すると p38MAPK のリン酸化が誘導されたことから、p38MAPK 阻害薬 SB239063 で細胞を前処理すると、DHA 刺激による p38 MAPK のリン酸化誘導は大きく抑制された。一方、DHA 処理した細胞ではオートファジー誘導の指標となる LC3-I から LC3-II への移行が認められた。そこで U937 細胞にオートファジーを阻害する bafilomycin A1 や chloroquine を添加すると、DHA 処理により誘導される p38 MAPK のリン酸化および CD206 の細胞表面への発現が抑制された。

以上の結果は、外来性に添加された DHA は、p38 MAPK 経路の活性化、転写因子 KLF4 の発現ならびにオートファジーを誘導し、マクロファージの M2 表現型への分化誘導に関与することを示唆している。

本研究内容について申請者の川野氏に対し、サンプルの取扱いや個々の実験手法、結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望や本研究で残されている課題等について主査と2名の副査による試問を行い、概ね適切な回答を得た。健康維持に有益な様々な効果が報告される DHA の炎症抑制効果とマクロファージ分化との関わりを示唆する新たな知見を分子レベルで提供した本研究成果は、DHA の歯科を含めた臨床応用にも寄与するものが多いことから、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。