

論文内容要旨

論文題目

Role of transcription factor MafB for macrophage phagocytosis

(マクロファージの貪食能における転写因子MafBの役割)

責任講座： 内科学第一 講座
氏 名： 根本 貴子

【内容要旨】(1,200 字以内)

＜背景＞MafB はマクロファージの分化にも関与する転写因子として知られる。我々は、マクロファージ特異的に MafB の機能を抑制した優性阻害 MafB 遺伝子改変 (DN-MafB) マウスを作製し、肺胞マクロファージの貪食能が低下していることを報告した。マクロファージ細胞表面に発現する Fcγ 受容体はオプソニン化された物質の貪食に深く関与する。中でも Fcgr3 (CD16) はマクロファージの分化に伴い細胞表面に発現する受容体の一つとして知られ、宿主防御において重要な役割を果たす。今回、マクロファージの異物貪食過程における MafB の役割を明らかにするため、MafB 機能を抑制した RAW 264.7- *MafB-shRNA* 細胞を用い、オプソニン化された異物の認識、貪食に関与する Fcγ 受容体の中で、貪食抑制的に作用する Fcgr2b (CD32b) と、貪食を促進する Fcgr3 (CD16) の発現に着目し、これら2つの受容体発現における MafB の役割を検討した。

＜方法＞貪食能を有するマクロファージ細胞株 RAW 264.7 (対照細胞) と、以前当講座で樹立し MafB 機能が抑制状態にある MafB-*shRNA* 恒常発現細胞株 RAW 264.7-*MafB-shRNA* 細胞を用い、オプソニン化ポリスチレンビーズ貪食能をフローサイトメトリー法で検討した。Fcgr2b と Fcgr3 の mRNA と細胞表面マーカーの発現は、リアルタイム PCR 法とフローサイトメトリー法で、それぞれ評価した。さらに RAW 264.7-*MafB-shRNA* 細胞に Fcgr3 を強制発現させ、その貪食能も評価した。

＜結果＞RAW 264.7- *MafB-shRNA* 細胞ではオプソニン化ポリスチレンビーズ貪食能が低下していた。また Fcgr3 の mRNA と表面マーカーの発現も低下していた。一方、Fcgr2b の発現は変わらなかった。さらに Fcgr3 の強制発現により、低下していた貪食能が改善した。

＜結論＞MafB は、マクロファージの貪食機構において、Fcgr3 の発現に関与し、異物貪食を調節する。

平成 28 年 1 月 17 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名： 根本貴子

論文題目： マクロファージの食食能における転写因子 MafB の役割

審査委員： 主審査委員

高木理彰 

副審査委員

内藤 輝 

副審査委員

久保田 功 

審査終了日：平成 28 年 1 月 4 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

MafB は Maf ファミリーに属する転写因子で、二量体を形成し、MafB 認識領域に結合することで、細胞機能を調節する。単球・マクロファージ系の細胞分化では最終段階を調節している。申請者、根本貴子氏の属する研究グループは、肺疾患の病態におけるマクロファージの役割と、マクロファージにおける MafB の機能を解析してきた。近年、マクロファージの重要な機能の一つである食食能にも MafB の関与が示唆されていたが、その詳細は不明であった。今回、マクロファージの異物食食機構における MafB の役割を明らかにするために、オプソニン化された異物の認識と食食で主要な役割を果たす Fc γ 受容体 (Fcgr) 、なかでも食食抑制的に働く Fcgr2b (CD32b) と、食食を促進する Fcgr3 (CD16) に着目し、これら受容体に対する MafB の機能の解明を試みた。

解析では、食食能を有するマクロファージ細胞株 RAW264.7 (対照細胞) と、MafB 機能が抑制状態にある MafB-shRNA 恒常発現細胞株 RAW 264.7-MafB-shRNA を用い、オプソニン化ポリスチレンビーズの食食能をフローサイトメトリー法で、オプソニン化した異物を認識する受容体、Fcgr2b と Fcgr3 の mRNA と細胞表面マーカーの発現を、それぞれリアルタイム PCR 法とフローサイトメトリー法で評価した。さらに RAW 264.7-MafB-shRNA 細胞に Fcgr3 を強制発現させ、その食食能も評価した。その結果、RAW264.7 細胞との比較で、RAW 264.7-MafB-shRNA 細胞の食食能低下、また Fcgr3 の mRNA、表面マーカー CD16 の発現低下を明らかにした。一方、Fcgr2b の発現では対照群と差がないこと、さらに Fcgr3 を強制発現で、RAW 264.7-MafB-shRNA 細胞の低下した食食能の改善も明らかにした。これらの結果から、申請者は、マクロファージの食食機構において、MafB は Fcgr3 の発現に関与し、異物食食を調節していると結論している。

現在、種々の肺疾患の病態形成におけるマクロファージの役割が注目され、多くの研究が盛んに進められている。本研究では、マクロファージ食食機能に着目し、食食過程で異物認識に重要な役割を果たす Fcgr に焦点をあて、食食促進作用を有する Fcgr3 の発現を MafB が調節していることをはじめて明らかにした価値ある内容となっている。今後さらに、MafB と Fcgr3 を介したマクロファージの食食機構をより詳細に検討することで、肺疾患の病態のみならず、生体防御におけるマクロファージの自然免疫応答機構の解明にも寄与しうる可能性のある有意義な内容となっている。

以上から、審査委員会は、本研究論文を博士 (医学) の授与に値すると判定した。