

# 論文内容要旨

論文題目:

Specific expression of neuropilins on alveolar macrophages in lungs  
(肺泡マクロファージにおけるニューロピリンの特異的な発現)

指導 (紹介) 教授 : 山川 光徳  
氏 名 : Naing Ye Aung

【内容要旨】 (1, 200字以内)

【研究背景と目的】 Neuropilin-1 (NRP-1)及び NRP-2 は膜貫通型糖タンパクで、セマフォリンや血管内皮細胞増殖因子の共受容体として同定された。NRPs は種々の非腫瘍性および腫瘍性の上皮細胞に発現し、癌組織では腫瘍増殖や血管新生などに関与する。また、NRP-1 は胸腺細胞、形質細胞様樹状細胞や制御性 T 細胞に、NRP-2 は肺泡マクロファージ (Mφ)を含む単球/Mφにも発現する。しかし、その他の組織特異的 Mφでの NRPs の発現や NRP-1 の肺泡 Mφでの発現やその意義などは不明である。本研究では、組織特異的 Mφにおける NRPs の発現と、肺組織内 Mφ (肺泡、気管支および肺癌関連 Mφ)と肺泡 Mφの亜型における NRPs の発現について検討し、肺泡 Mφにおける NRP-1 と DC-SIGN 発現との関連を評価することを目的とした。

【材料および方法】ヒトの脳、肺、肝臓、脾臓とリンパ節の組織特異的 Mφにおける NRPs の発現を免疫染色と RT-PCR で検討した。また、肺泡 Mφにおける NRPs mRNA の発現を *in situ*-PCR でも検討した。NRPs が肺泡 Mφのどのような亜型 (M1、M2 と Mox) に発現するかを、免疫二重および三重染色で評価した。肺癌、炎症性肺疾患と正常肺を用いて、肺組織内 Mφ (肺泡、気管支および肺癌関連 Mφ) における NRPs の発現を免疫染色で評価した。さらに肺泡 Mφにおける DC-SIGN と NRP-1 の共発現を免疫二重染色で評価した。

【結果】免疫単染色の結果、NRPs は組織特異的 Mφのうち、肺泡 Mφにのみ発現していた。RT-PCR の検討で、NRP-1 mRNA は肺を含むいずれの組織でも、NRP-2 mRNA は肺と脳組織に確認された。免疫二重染色で、肺癌周囲の NRP-1 と NRP-2 の双方がいずれの CD68<sup>+</sup>、CD163<sup>+</sup>および HO-1<sup>+</sup> 肺泡 Mφにも発現することを確認した。*in situ*-PCR でも肺泡 Mφにおける NRPs mRNA の発現が確認された。免疫三重染色で、NRP-1<sup>+</sup>CD68<sup>+</sup>CD163<sup>-</sup> (M1)、NRP-1<sup>+</sup>CD68<sup>-</sup>CD163<sup>+</sup> (M2/Mox)、NRP-1<sup>+</sup>CD68<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup> (M2/Mox)の肺泡 Mφの存在を確認した。DC-SIGN は、気管支や肺癌関連 Mφに加え肺泡 Mφにも陽性であった。免疫二重染色で、肺泡 Mφにおける NRP-1 と DC-SIGN の発現頻度に有意な相関性が確認された。

【結論】本研究で、NRPs が組織特異的 Mφのうち肺泡 Mφに特異的に発現すること、癌周囲の肺泡 Mφが主に M2 であること、NRPs が M1、M2 および Mox の各 Mφ亜型に発現することを初めて明らかにした。また、肺泡 Mφの M2 亜型における NRP-1 の発現は、同細胞上の DC-SIGN 発現と相関する可能性も示唆された。  
(1,200字以内)




平成 26 年 1 月 10 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 : Naing Ye Aung

論文題目 : Specific expression of neuropilins on alveolar macrophages in lungs  
(肺泡マクロファージにおけるニューロピリンの特異的な発現)

審査委員 : 主審査委員 本郷 誠治   
副審査委員 山川 光徳   
副審査委員 柴田 陽光 

審査終了日 : 平成 26 年 1 月 10 日

### 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

Neuropilin-1 (NRP-1) 及び NRP-2 は膜貫通型糖タンパクで、セマフォリンや血管内皮細胞増殖因子の共受容体として同定された。NRPs は種々の非腫瘍性および腫瘍性の上皮細胞に発現し、癌組織では腫瘍増殖や血管新生などに関与する。また、NRP-1 は胸腺細胞、形質細胞様樹状細胞や制御性 T 細胞に、NRP-2 は肺泡マクロファージ (Mφ) を含む単球/Mφにも発現する。しかし、その他の組織特異的 Mφでの NRPs の発現や NRP-1 の肺泡 Mφでの発現やその意義などは不明である。本研究では、組織特異的 Mφにおける NRPs の発現と、肺組織内 Mφ (肺泡、気管支および肺癌関連 Mφ) と肺泡 Mφの亜型における NRPs の発現について検討し、肺泡 Mφにおける NRP-1 と DC-SIGN 発現との関連を評価した。

ヒトの脳、肺、肝臓、脾臓とリンパ節の組織特異的 Mφにおける NRPs の発現を免疫染色と RT-PCR で検討した。また、肺泡 Mφにおける NRPs mRNA の発現を *in situ*-PCR でも検討した。NRPs が肺泡 Mφのどのような亜型 (M1、M2 と Mox) に発現するかを、免疫二重および三重染色で評価した。肺癌、炎症性肺疾患と正常肺を用いて、肺組織内 Mφ (肺泡、気管支および肺癌関連 Mφ) における NRPs の発現を免疫染色で評価した。さらに肺泡 Mφにおける DC-SIGN と NRP-1 の共発現を免疫二重染色で評価した。

免疫単染色の結果、NRPs は組織特異的 Mφのうち、肺泡 Mφにのみ発現していた。RT-PCR の検討で、NRP-1 mRNA は肺を含むいずれの組織でも、NRP-2 mRNA は肺と脳組織に確認された。免疫二重染色で、肺癌周囲の NRP-1 と NRP-2 の双方がいずれの CD68<sup>+</sup>、CD163<sup>+</sup>および HO-1<sup>+</sup> 肺泡 Mφにも発現することを確認した。*in situ*-PCR でも肺泡 Mφにおける NRPs mRNA の発現が確認された。免疫三重染色で、NRP-1<sup>+</sup>CD68<sup>+</sup>CD163<sup>-</sup> (M1)、NRP-1<sup>+</sup>CD68<sup>-</sup>CD163<sup>+</sup> (M2/Mox)、NRP-1<sup>+</sup>CD68<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup> (M2/Mox) の肺泡 Mφの存在を確認した。DC-SIGN は、気管支や肺癌関連 Mφに加え肺泡 Mφにも陽性であった。免疫二重染色で、肺泡 Mφにおける NRP-1 と DC-SIGN の発現頻度に有意な相関性が確認された。

本研究では、NRPs が組織特異的 Mφのうち肺泡 Mφに特異的に発現すること、癌周囲の肺泡 Mφが主に M2 であること、NRPs が M1、M2 および Mox の各 Mφ亜型に発現することを初めて明らかにした。また、肺泡 Mφの M2 亜型における NRP-1 の発現は、同細胞上の DC-SIGN 発現と相関する可能性も示唆された。

上記の研究成果より本審査委員会では、本申請者が博士(医学)を受けるに値すると判断した。