

別紙 1 - 1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 栗田 研人

論 文 題 目

Macrophages rely on extracellular serine to suppress aberrant cytokine production

(マクロファージは異常なサイトカイン産生を抑制するために細胞外のセリンを必要とする)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

小池 晃彦



名古屋大学教授

委員

林 良敬



名古屋大学教授

委員

丸山 彰一



名古屋大学教授

指導教授

有馬 寛



## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、マクロファージ (MΦ) において培地中のセリン、グリシンを除去することにより、MΦ 内のセリン含量が顕著に減少し、MΦ は非必須アミノ酸のセリンを細胞外に依存することが明らかになった。また、セリン、グリシンを除去することにより LPS 誘導性の抗炎症性サイトカイン Interleukin-10 (IL10) 産生は顕著に減少し、Interleukin-6 などの炎症性サイトカイン産生は増加した。セリン欠乏により細胞内含量が減少したピルビン酸を補充することで IL10 産生が回復するとともに、炎症性サイトカインの産生が抑制された。細胞内代謝の検討により、ピルビン酸の細胞質からミトコンドリアへの流入量の低下が、活性酸素産生を始めとするミトコンドリア機能を低下させ、サイトカイン産生の異常に繋がることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 解糖系でピルビン酸生成を制御するピルビン酸キナーゼ M2 (PKM2) は低活性型の二量体と高活性型の四量体が存在する。セリンは PKM2 の四量体の形成を促進するが、セリン欠乏状態では PKM2 の四量体の形成が促進されないため、ピルビン酸生成が低下したと考えられる。
2. すでに報告されているマイクロアレイデータを解析したところ、ロタウイルス感染症や関節リウマチ患者から得られた単球では、健康なヒトと比較してセリン合成酵素とセリン関連トランスポーターの遺伝子発現が上昇することを見出した。すなわち、ヒト炎症性疾患の単球においても炎症に応答してセリン需要が高まると考えられる。また、CKD 患者での検討では、急性炎症がある患者は急性炎症のない患者と比べ、セリンを含む複数のアミノ酸の血清濃度が有意に低下したという報告がある。
3. 本研究で明らかにしたセリンの炎症制御機構のヒトの炎症性疾患治療への応用を想定した場合、セリンの経口投与が有用だと考えられる。炎症によって細胞内セリンが欠乏した場合でも細胞外からの補充で細胞内セリン濃度が改善すると考えられる。マウスやブタにおいては、肺炎や腸炎等の炎症性疾患ではセリンを経口投与することで炎症が改善したという報告がある。

本研究は、マクロファージの炎症とアミノ酸の関係について重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	栗 田 研 人
試験担当者	主査	小池晃彦	副査 <sub>1</sub>	林 良敬
	副査 <sub>2</sub>	丸山彰一	指導教授	有馬寛
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. セリンがPKM2をコントロールするメカニズムについて</li><li>2. ヒトにおけるセリン欠乏に関する既報について</li><li>3. セリンの炎症制御機構のヒトの炎症性疾患での意義について</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				