

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 富田 貴子

## 論 文 題 目

Apoptosis inhibitor of macrophage ameliorates fungus-induced peritoneal injury model in mice

(アポトーシス抑制因子AIMはマウスの真菌誘導型腹膜傷害モデルを改善させる)

## 論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

松 田 達 也

名古屋大学教授

委員

木 村 宏

委員

西 川 徳 喜

名古屋大学教授

指導教授

丸 山 一

## 論文審査の結果の要旨

今回、腹膜透析における真菌性腹膜炎の臨床病理像に合致した zymosan を用いた腹膜障害モデルを作成して、Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM)の機能を確かめた。組織学的検討や *in vitro* 実験により、AIM は腹膜にみられる壊死部に付着し、周囲に浸潤したマクロファージや腹膜表面にみられる腹膜中皮細胞による壊死物質の貪食を促進し、炎症を早期に改善させることを確認した。この結果、AIM が腹膜透析関連の真菌性腹膜炎に対して修復的に働く可能性が示唆された。これは今後新しい治療戦略の発展の基礎になりうるかもしれない。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今研究で使用した zymosan モデルは腹壁を擦過し腹膜中皮細胞を剥離した後、zymosan を 5 回腹腔内投与して作成した。Zymosan はマクロファージ上の Toll-like receptor (TLR) 2 と TLR6 のヘテロ二重体に結合し、NF- $\kappa$ B の活性化とリン酸化をおこし、NF $\kappa$ Bp65 サブユニットを核内に蓄積し、TNF- $\alpha$ や IL-6、MCP-1 などの炎症性サイトカインを放出するとされる。また zymosan は直接 Bb と強固に結合することで、C3 転換酵素様に C3 を C3a と C3b に分解し、補体の alternative passway を活性化する。腹壁の中皮細胞には Crery、CD55、CD59 といった補体制御因子の発現があるとされ、最初これらを擦過することで、補体活性が起きているところに、zymosan が複数回投与されることで、補体活性と炎症サイトカインによる炎症の悪循環が起き、炎症が持続したと考える。
2. 今回は検討していないが、過去の報告から少なくとも zymosan の刺激でマクロファージの細胞質から AIM が数時間単位で放出されると報告されており、直接的な作用があると考えられる。さらにマクロファージの浸潤に伴う炎症の惹起も AIM 発現に関与しているとされ、間接的な作用もあると考えられる。
3. AIM 欠損マウスは特定の病原体のない条件下では健康であるとされる。唯一、胸腺細胞のうち、DP 胸腺細胞数のみが低下していた。胸腺の皮質でマクロファージから AIM が分泌され、AIM は DP 胸腺細胞に直接、または CD95/Fas などの阻害を介してアポトーシスに対する感受性を低下させ、DP 細胞が selection されるよう生存を維持させていると考えられる。
4. 細菌や酸化 LDL、アポトーシス細胞などによって刺激され、マクロファージにおける核内受容体である LXR/RXR (liver X receptor/retinoid X receptor) ヘテロダイマーにより AIM の遺伝子発現がみられる。また MafB 転写因子も AIM の遺伝子発現に重要とされている。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第 号	氏名 松田 貴子
試験担当者	主査 松田直之 指導教授 吉山章一	木村 宏 西川 達也

(試験の結果の要旨)

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。

1. Zymosan モデルでは Toll-like receptor 等のどのような受容体シグナルが関与し、どのような転写因子の活性が関与するかについて  
また Zymosan を 5 日間腹腔内投与した際の炎症が約 2 週間持続するメカニズムについて
2. マクロファージに AIM が発現することは Zymosan の直接の作用なのか、あるいは他の炎症分子を介した間接的作用なのかについて
3. Total AIM knock-out にすることで出現する問題点について
4. AIM 発現経路について

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、腎臓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、学位審査委員会議の上、合格と判断した。