

学位授与番号：甲 1077 号

氏 名：春原 浩太郎

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 4 月 25 日

学位論文名：

**Angiotensin receptor-binding molecule in leukocytes in association with the systemic and leukocyte inflammatory profile.**

(白血球におけるアンジオテシン受容体結合蛋白と全身および白血球局所の炎症との関連)

学位論文審査委員長：教授 嘉糠洋陸

学位論文審査委員：教授 斎藤三郎 教授 吉村道博

# 論文要旨

氏名	春原 浩太郎	指導教授名	横尾 隆
<b>主論文</b> Angiotensin receptor-binding molecule in leukocytes in association with the systemic and leukocyte inflammatory profile. (白血球におけるアンジオテシン受容体結合蛋白と全身および白血球局所の炎症との関連) Kotaro Haruhara, Hiromichi Wakui, Kengo Azushima, Daisuke Kurotaki, Wataru Kawase, Kazushi Uneda, Sona Haku, Ryu Kobayashi, Kohji Ohki, Sho Kinguchi, Masato Ohsawa, Shintaro Minegishi, Tomoaki Ishigami, Miyuki Matsuda, Akio Yamashita, Hideaki Nakajima, Tomohiko Tamura, Nobuo Tsuboi, Takashi Yokoo and Kouichi Tamura. Atherosclerosis. 2018; 269: 236-244.			
<b>要旨</b> <b>【背景・目的】</b> 微小炎症の亢進や免疫系の異常が、高血圧、糖尿病、動脈硬化、慢性腎臓病などの非感染性疾患(Non-communicable diseases; NCDs)の病態に深く関与する。また、組織局所レニン-アンジオテンシン系(RAS)の過剰な活性化により微小炎症や免疫系の異常を伴い、NCDs および臓器障害と関連することが知られている。白血球においても機能を有する RAS が存在し、NCDs および臓器障害と関連についての報告が相次いでいる。本研究では、白血球 RAS のうち、特に RAS の中心的役割を果たす 1 型アンジオテシン受容体に直接結合し、病的な情報伝達系を抑制し得るアンジオテシン受容体結合蛋白 ATRAP に注目し、ヒトおよびマウスにおいて白血球 ATRAP の発現と機能を明らかにすることを目的とした。 <b>【方法】</b> 1) 明らかな NCDs の診断がない健常ボランティアより採取した末梢血白血球をフローサイトメトリー法により各白血球分画に分離し、ATRAP mRNA 発現を定量した。2) 横浜市立大学腎臓高血圧内科外来通院中の NCDs 患者の白血球 ATRAP mRNA 発現を定量し、関連する因子につき検討した。3) 白血球 ATRAP 発現と炎症との因果関係を明らかにするため、NCDs における微小炎症を模倣した低用量リポポリサッカライド(LPS)をマウスに投与し、白血球 ATRAP および炎症性サイトカイン mRNA 発現を定量した。4) 骨髄移植により骨髄由来細胞キメラマウスを作製し、LPS 投与後の白血球炎症性サイトカイン mRNA を定量した。 <b>【結果】</b> 1) 白血球 ATRAP は、リンパ球に比較し、単球および顆粒球に高く発現した。2) NCDs 患者 86 名における白血球 ATRAP mRNA 発現量は、好中球数、単球数、血清高感度 CRP、白血球における IL-18 を始めとする炎症性サイトカイン mRNA 発現量と正相関を認めた。3) 野生型マウスへの LPS 投与により白血球 ATRAP および IL-18 mRNA 発現は増加した。4) 骨髄由来細胞 ATRAP ノックアウトキメラマウスでは、骨髄野生型キメラマウスに比較し、LPS 投与後の白血球 IL-18 mRNA 発現が有意に高値であった。 <b>【結論】</b> 白血球 ATRAP は、全身および白血球局所における炎症状態と密接に関連しており、炎症に対して代償性に発現増加し、炎症抑制性に作用している可能性が示唆された。			

## 学位論文審査結果の要旨

春原浩太郎氏の学位申請論文は、主論文1冊1編より成ります。略歴と要旨はお手元にある通りです。主論文の英語題名は「Angiotensin receptor-binding molecule in leukocytes in association with the systemic and leukocyte inflammatory profile」、日本語題名は「白血球におけるアンジオテニン受容体結合蛋白と全身および白血球局所の炎症との関連」と題するもので、英文誌 *Atherosclerosis* 誌（同誌の IF は 4.239）に掲載されたものです。指導教授は、内科学講座（腎臓・高血圧内科）の横尾隆教授です。以下、この論文に基づく論文審査委員会の結果をご報告申し上げます。

春原氏は、白血球における組織局所レニン-アンジオテンシン系（RAS）のが、高血圧、糖尿病、動脈硬化、慢性腎臓病などの非感染性疾患（Non-communicable diseases; NCDs）の病態に深く関与するとの仮説のもと、レニン-アンジオテンシン系を制御する1型アンジオテニン受容体に直接結合し、情報伝達を抑制するアンジオテニン受容体結合蛋白 ATRAP に注目し、ヒトおよびマウスにおいて解析を実施しました。その結果、春原氏は、白血球 ATRAP が全身および白血球局所における炎症状態と密接に関連していること、炎症に対して代償性に発現増加し、炎症抑制性に作用している可能性を示しました。

公開学位審査会は去る平成30年4月10日、審査委員として斎藤三郎、吉村道博両教授ご臨席のもと開催されました。席上、各教授から、骨髄移植実験におけるキメリズムは担保されているか、アンジオテニンII投与実験との整合性はどのように考えるか、白血球だけではなく、単球/マクロファージの関与はあるのか、臨床応用に向けての次の重要なステップは何と考えるか、など、多数の質問・指摘があり、春原氏は、これらの質問に対して未発表の実験データも活用し、的確な回答を致しました。よって、学位審査委員会は慎重審議の結果、本論文を学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第です。

なお、審査の過程で thesis の修正が必要な箇所が複数指摘されましたが、後日適切に修正され、再提出されたことを申し添えます。