

Sphingosine-1-phosphate receptor type 2 (S1P2) inhibits bleomycin-induced cellular senescence in murine lung fibroblasts

著者	趙 娟娟
著者別表示	Zhao Juanjuan
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4436号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2016-06-30
URL	http://hdl.handle.net/2297/46435



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2556 号 氏名 趙 娟娟

論文審査担当者 主査 横田 崇

副査 矢野 聖二

山本 靖彦

学位請求論文

題 名 Sphingosine-1-phosphate receptor type 2 (S1P₂) inhibits bleomycin-induced cellular senescence in murine lung fibroblasts

掲載雑誌名 Journal of Juzeu Medical Society 平成 28 年第 125 巻第 1 号掲載予定

脂質メディエーターであるスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) は、細胞膜に発現するS1P 特異的Gタンパク質共役型受容体を介して作用し、白血球の遊走や血管バリア機能の調節を含む多彩な生理作用を引き起こすことから、S1Pシグナル経路が炎症や線維化病変に関与することが示唆されている。肺線維症は肺胞上皮細胞が慢性的に障害を受けることで、過剰な修復反応が起こり、線維芽細胞の活性化によるコラーゲンなどの細胞外マトリックスの沈着が惹起され、線維化が引き起こされると考えられている。最近、S1P₂型受容体 (S1P₂) ノックアウト (*S1pr2*^{-/-}) マウスにおいて、化学療法薬ブレオマイシン投与による肺線維症の症状が野生型 (WT) マウスより軽度であることを見出した (未発表データ; Zhao J, Okamoto Y and Takuwa Y)。しかしながら、S1P₂の肺線維化促進作用は未だ不明である。本研究では、ブレオマイシンを繰り返し投与したWTおよび*S1pr2*^{-/-}マウスから、肺線維芽細胞を単離、培養し、その表現型を解析した。対照群として生理的食塩水を投与した*S1pr2*^{-/-}マウス由来の肺線維芽細胞は、生理的食塩水投与WTマウス由来の肺線維芽細胞に比較して増殖が亢進していた。しかしブレオマイシンを投与したWTおよび*S1pr2*^{-/-}マウス由来の肺線維芽細胞は、いずれも細胞増殖が抑制され、平たく細胞質が広がった細胞形態を示した。ブレオマイシン投与によりマウス由来の肺線維芽細胞の細胞老化マーカーであるp16発現やSA-β-gal活性が増加したが、*S1pr2*^{-/-}マウス由来肺線維芽細胞でWTマウス由来線維芽細胞よりもこれらの細胞老化マーカーが増強していた。さらに、ブレオマイシン投与*S1pr2*^{-/-}マウス由来肺線維芽細胞ではインターロイキン-6およびマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) のmRNA発現がWTマウス由来肺線維芽細胞に比較して亢進していた。また、*S1pr2*^{-/-}マウス由来肺線維芽細胞でWTマウス由来線維芽細胞よりも血小板由来増殖因子とS1P同時刺激によるタンパクキナーゼAkt活性が亢進していた。以上の結果から、肺線維芽細胞におけるS1P₂欠損はブレオマイシン投与による細胞老化およびMMP発現を増強し、細胞外マトリックスの分解の亢進および集積の抑制により肺線維化の抑制をきたすことが考えられた。また、S1P₂が肺線維症の新規治療標的となる可能性が示唆された。

本研究は、化学療法薬ブレオマイシンによる肺線維芽細胞の老化における脂質メディエータースフィンゴシン-1-リン酸2型受容体の抑制効果を明らかにした労作であり、学位に値すると評価された。