



Title	Histochemical analysis of a hyarulonon receptor LYVE-1 in the reticulo-endothelial system [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	鄭, 淼
Description	配架番号 : 2268
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12394号
Issue Date	2016-09-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/63305
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Zheng_Miao_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 ^{テイ}鄭 ^{ビョウ}森 Zheng Miao

	主査	教授	渡邊	雅彦
審査担当者	副査	教授	吉岡	充弘
	副査	教授	大場	雄介
	副査	教授	清水	宏

学 位 論 文 題 名

Histochemical analysis of a hyaluronan receptor LYVE-1 in the reticulo-endothelial system

（細網内皮系におけるヒアルロン酸受容体 LYVE-1 の組織化学的解析）

本研究は、ヒアルロン酸受容体のひとつである **LYVE-1** を指標にして、今や歴史的な概念となった細網内皮系（以下 **RES**）を組織化学的に解析し、**RES** の概念を検証し復活することを目的に行われた。**RES** は異物処理機構として 1924 年に提唱され注目を集めたが、その後マクロファージを中心とする単核食細胞系にとって代わられた。しかし、**RES** が可溶性蛋白質や粒子を取りこむ能力をもつことは間違いない。**LYVE-1** はヒアルロン酸の受容体で、おもにリンパ管内皮に発現することが知られている。本研究の結果は、リンパ管内皮以外の特定臓器の血管内皮細胞とリンパ節の細網細胞が **LYVE-1** を選択的に発現し、**LYVE-1** が **RES** の多くのメンバーに共有されていることを示した。**LPS** による炎症状態では、**LYVE-1** の発現が増強し、ラテックスビーズの取りこみ能も向上したため、異物や老廃物の除去に関わっていることが示唆された。また、マクロファージには、**LYVE-1** 陽性群と陰性の群が存在すること、陽性のマクロファージは結合組織に埋没していることから、ヒアルロン酸を豊富に含む細胞外マトリックスに固着するために、**LYVE-1** を利用している可能性が示唆された。

審査にあたり、副査の吉岡教授から、**LYVE-1** はこういったタイプの受容体であるのか、定量的 PCR と in situ hybridization のデータのタイムコースが完全に一致していないのはなぜか、などについて質問があった。申請者は、**LYVE-1** は G タンパク共役型受容体ではなくヒアルロン酸と結合して receptor-mediated endocytosis に関与するタイプの受容体であると考えられること、PCR では内部標準が **LPS** 投与によりかなり変動するので in situ hybridization のデータがより発現変化を忠実に反映する指標であると考えられると回答した。副査の大場教授から、**LYVE-1** と既知のマクロファージや樹状細胞のマーカー分子との発現特性の関連性について質問があり、iba-1 と **LYVE-1** の発現の一致性を確認したが iNOS や M1/M2 マクロファージマーカーとの関連性については今後検討する必要があると回答した。副査の清水教授から、**LYVE-1** の内皮細胞の表面発現について、方法論的に細胞内小器官や細胞質の **LYVE-1** を検出できていない可能性について質問があり、包埋後免疫電顕を行なっていないが、包埋前方法でも細胞内抗原を検出できることから多くの **LYVE-1** は細胞表面に発現していると考えられると回答した。主査の渡辺教授から、使用した 2 つの

マウス系統（C56BL と ddY）での結果の違い、腸間膜の LYVE-1 陽性マクロファージの 2 つの形態型（1 型と 2 型）の意義に関する質問があった。申請者は、内皮細胞に発現する LYVE-1 の発現強度が若干 ddY の方で高い傾向は見られたが、RES に属する多くの組織で内皮細胞が発現しリンパ節では細網細胞が発現するという細胞発現特性は共通していたこと、LPS 投与後のマクロファージの多くは微細な突起を豊富に持つ 2 型マクロファージの形態になることから機能的な変化を反映している可能性がある」と回答した。

審査員は、この論文が LYVE-1 を通して RES の再評価を試み、これまでの視点とは異なる解釈に成功した点において高く評価され、今後の RES 研究、ひいては異物の取りこみや免疫機構の研究へと発展することが期待されると評価し、本学位審査は終了した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。