



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the Functions of Protein Phosphatase PPM1D in Myeloid Innate Immunity [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	工藤, 風樹
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第14005号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78061
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Fuki_KUDOH_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（理学） 氏名 工藤 風樹

	主査	教授	村上 洋太
	副査	教授	坂口 和靖
審査担当者	副査	教授	高木 睦
	副査	教授	谷野 圭持
	副査	教授	高岡 晃教

学 位 論 文 題 名

Study on the Functions of Protein Phosphatase PPM1D in Myeloid Innate Immunity
(骨髄系細胞による自然免疫におけるプロテインホスファターゼ PPM1D の機能に関する研究)

好中球には、癌細胞に対して抑制的効果あるいは促進的効果を有するサブセットの存在が知られている。免疫抑制的サブセットである PMN-MDSC は、腫瘍増殖に関与することが報告されているが、その分化、分極のメカニズムについては不明な点が多い。最近、Ser/Thr ホスファターゼ PPM1D が、ロックアウトマウスの解析および当研究室でのこれまでの知見から、好中球特異的な機能を有することが示唆されている。本論文では、骨髄系細胞による自然免疫における PPM1D の AML 由来細胞株の分化および PMN-MDSC への分極化誘導を解析し、そのメカニズムに関する研究を実施している。

本論文は、全4章より構成されている。第1章では総括的な序論として PPM1D 機能およびその制御を含む本研究における背景および目的を述べている。

第2章では、好中球分化モデル細胞 HL-60 への PPM1D 阻害剤による分化誘導に対する効果を解析している。その結果、分化過程での PPM1D 遺伝子発現の増加および PPM1D 局在の変化を示し、PPM1D が分化において機能することを示唆した。さらに、細胞形態、分化マーカー CD11b、NBT 還元の解析により、PPM1D 阻害によって HL-60 の好中球様細胞への分化が誘導されることを明らかにしている。この際、生細胞形態の可視化が可能な蛍光プローブである TAP-4PH が HL-60 細胞の細胞形態を可視化する上で非常に有用なツールであることが示している。

第3章では、PPM1D 阻害により HL-60 細胞が免疫抑制的なサブタイプへの分極を誘導することを明らかにしている。PPM1D 阻害が、炎症性サイトカイン産生を亢進するが、アポトーシスを引き起こさないこと、貪食能を低下させることを示している。また、HL-60 と他細胞との共培養において、PPM1D 阻害により T 細胞増殖を抑制する一方、肺がん細胞の細胞数減少の低下を示している。これらの結果より、PPM1D 阻害が HL-60 の PMN-MDSC 様サブセットへの分極化を誘導していることを明らかにした。さらに、この分極化が脂肪滴形成およびアラキドン酸代謝酵素の上昇による PGE2 産生の亢進が原因であることを示唆した。加えて、Transcriptome 解析により PPM1D 阻害による MDSC への分極化は転写レベルでの変化を起こしていることが示唆している。

第4章では、本研究の総括的な結論について述べている。本研究により、PPM1D 阻害剤による AML 細胞の好中球への分化促進剤としての有用性、および、PPM1D 機能阻害による PMN-MDSC 分極化モデルを提案している。

以上、本論文の研究は、自然免疫を介した癌治療における標的としての PPM1D の有用性を示すばかりでなく、細胞分化を制御するシグナル伝達のメカニズム解明に貢献するものであると高く評価される。よって審査員一同は、著者が北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。