

氏 名	アリフ サントス Arif Santoso
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学位論文題目	Syndecan 4, a downstream target of secretory leukocyte protease inhibitor, Nrf2-dependently expands bronchiolar progenitor population and protects against lung inflammation in mice. (シンデカン 4 による細気管支前駆細胞を介した抗肺炎症作用の解明)
論文審査委員	主査 教授 一ノ瀬 正和 教授 石井 直人 教授 前門戸 任

論 文 内 容 要 旨

The use of lung progenitors for regenerative medicine appears promising, but their biology is not fully understood. This study show here in mice that anti-inflammatory attributes in bronchiolar progenitors that were sorted as a multipotent subset of mouse club cells and found to express secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI). Notably, the impaired expression of SLPI in mice increased the number of bronchiolar progenitors and decreased the lung inflammation. This study determined a transcriptional profile for the bronchiolar progenitors of *Slpi*-deficient mice and identified syndecan 4, whose expression was markedly elevated as compared to that of wild-type mice. Systemic administration of recombinant syndecan 4 protein caused a substantial increase in the number of bronchiolar progenitors with concomitant attenuation of both airway and alveolar inflammation. The syndecan 4 administration also resulted in activation of the Keap1-Nrf2 antioxidant pathway in lung cells, which is critically involved in the therapeutic responses to the syndecan 4 treatment. Moreover, in 3D culture, the presence of syndecan 4 induced differentiated club cells to undergo Nrf2-dependent transition into bronchiolar progenitors. The observations of this study reveal that differentiative switches between bronchiolar progenitors and club cells are

(書式 1 2)

under the Nrf2-mediated control of SLPI and syndecan 4, suggesting the possibility of new therapeutic approaches in inflammatory lung diseases.

審査結果の要旨

博士論文題目 Syndecan 4, a downstream target of secretory leukocyte protease inhibitor, Nrf2-dependently expands bronchiolar progenitor population and protects against lung inflammation in mice. (シンデカン 4 による細気管支前駆細胞を介した抗肺炎症作用の解明)

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 呼吸器内科学分野
氏名 ARIF SANTOSO

細気管支前駆細胞は、多分化能と自己複製能を有することから、細気管支上皮の恒常性維持を担っている肺組織前駆細胞として注目されている。しかし、その生理活性や細胞動態の詳細についてはよくわかっていない。当該博士論文では、マウスの細気管支前駆細胞に抗炎症活性があることを発見し、さらにその細胞動態が、蛋白分解酵素阻害因子（secretory leukocyte protease inhibitor / SLPI）とヘパラン硫酸プロテオグリカンであるシンデカン 4 によって、それぞれ負と正の制御を受けていることを見出している。この研究の中では、まず SLPI 欠損マウスを解析し、SLPI の遺伝子欠損によって細気管支前駆細胞数は増え、薬剤性肺炎症が軽減することを示した。次に、細気管支前駆細胞の遺伝子発現を網羅的に調べたところ、SLPI 欠損マウスではシンデカン 4 の発現が著明に増加していたことから、SLPI の下流シグナルとしてシンデカン 4 が推定された。そこで、シンデカン 4 の組換え蛋白質をマウスに投与したところ、細気管支前駆細胞数は有意に増加し、ナフタレンやブレオマイシンによる肺炎症は著しく軽減した。分化した細気管支上皮細胞を用いた *in vitro* 培養では、シンデカン 4 の添加によって細気管支前駆細胞への脱分化が誘導されたことから、この脱分化誘導が、シンデカン 4 によって細気管支前駆細胞数が増加した細胞分子機構と考えられた。さらに、Nrf2 欠損マウスを用いた実験から、シンデカン 4 の下流シグナルには、keap1-Nrf2 の抗酸化経路が関わっていることも判明した。以上のことから、肺炎症性疾患に対し、シンデカン 4 の投与によって細気管支前駆細胞への脱分化を促して細気管支前駆細胞数を増やす、という新たな治療戦略の可能性が示唆された。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。