

## 太田 宜彦 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

凝血塊吸収におけるリボソームタンパク質 S19 (RPS19) 二量体の単球/マクロファージ特異的走化因子としての役割

(Role of ribosomal protein S19 dimer as a monocyte/macrophage specific chemotactic factor during blood coagulum resorption)

血栓の吸収過程では、単球/マクロファージが重要な役割を担うことが知られているが、その分子機構は十分に明らかではない。本研究は、二量体化によって単球/マクロファージに特異的な走化活性を示す S19 リボソームタンパク質 (RPS19) に注目して、モルモット腹腔内凝血塊吸収モデルを用いて、血栓吸収における単球/マクロファージの役割を明らかにしようとするものである。

申請者は、まず、ウェスタンブロット法およびケモタキシスチャンバー測定法によってモルモット正常血漿中に RPS19 単量体が、血清中に RPS19 ホモ二量体が存在することを確認した。次に、自ら考案したモルモット腹腔内凝血塊吸収モデルを用いて、抗 RPS19 抗体あるいは正常な二量体化が不能な Gln137Asn-RPS19 変異体を共存させた凝血塊においては、単球/マクロファージの動員が低下し、凝血塊の吸収が遅延することを明らかにした。さらに、M-CSF 誘導単球増多症モルモットでは、正常モルモットと比較して凝血塊の吸収速度が速まったが、抗 RPS19 抗体処理を行った凝血塊では吸収速度は促進されず、RPS19 二量体による単球/マクロファージの動員が凝血塊の吸収に重要であることを示した。以上の検討結果から、申請者は、凝血塊の吸収過程においては、RPS19 二量体により動員された単球/マクロファージによる細胞性線索と貧食処理が重要な役割を果たすものと結論した。さらに、血栓は凝血塊よりも複雑な層板構造をとるものの、基本的には類似の機構で吸収されていると推察した。

審査では、血栓溶解モデルとして凝血塊を用いたことの妥当性、血中に確認された RPS19 タンパク質の由来、凝血塊の表面に集積したマクロファージの由来、RPS19 が細胞外に放出されるメカニズム、トランスグルタミナーゼによって RPS19 二量体が形成される場所、凝血塊中の RPS19 二量体の存在確認の有無、抗 RPS19 抗体や変異 RPS19 によって単球遊走活性が阻害される分子機序、モルモット以外にも同様の現象が見られるか否か、RPS19 と C5a の分子相同性と C5a 受容体との結合機序、今回の研究成果に基づいた血栓溶解療法への応用可能性等について質問がなされたが、申請者からは概ね適切な回答がなされた。

本研究は、単球/マクロファージに特異的な走化活性を示す RPS19 二量体が凝血塊の吸収に重要な役割を果たすことを明らかにするとともに、新規の血栓溶解療法の開発に対する示唆を与えた点で、学位に値する研究と評価した。

審査委員長 細胞病理学担当教授

川原元裕

## 審査結果

学位申請者名：太田 宜彦

分野名またはコース名：顎口腔病態学

学位論文題名

凝血塊吸収におけるリボソームタンパク質 S19 (RPS19) 二量体の単球/マクロファージ特異的  
走化因子としての役割

(Role of ribosomal protein S19 dimer as a monocyte/macrophage specific chemotactic factor  
during blood coagulum resorption)

指導：篠原 正徳 教授  
山本 哲郎 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年 2月 7日

審査委員長 細胞病理学担当教授

竹居元裕

審査委員 循環器病態学担当教授

小川久雄

審査委員 病態生化学担当教授

山縣知也

審査委員 分子生理学担当教授

富澤一仁