




琉球大学学術リポジトリ

Regulation of Epidermal Growth Factor Receptor Expression and Morphology of Lung Epithelial Cells by Interleukin-1 β

メタデータ	言語: 出版者: University of the Ryukyus 公開日: 2021-04-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Nakayama, Izumi, 中山, 泉 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/48281

(別紙様式第7号)




論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	中山 泉
論文審査委員	審査日	令和 2年 3月 5日	
	主査教授	荻谷 研一	
	副査教授	松下 正之	
	副査教授	岸本 菜博	
(論文題目)			
Regulation of Epidermal Growth Factor Receptor Expression and Morphology of Lung Epithelial Cells by Interleukin-1 β (肺胞上皮細胞における IL-1 β による上皮成長因子受容体と細胞形態の制御)			
(論文審査結果の要旨)			
1. 研究の背景と目的 上皮成長因子受容体 (EGFR) は組織修復に重要な一方で、過剰な活性化は線維化を促進させることが報告されている。EGFR 活性化の負の制御機構の一つとして、エンドサイトーシスによる脱感作が挙げられる。著者らの研究室では、ヒト II 型肺胞上皮細胞株 (A549 細胞) が細菌鞭毛蛋白質 flagellin により刺激されると、Toll-like receptor 5 (TLR5) を介して、EGFR の 1047 番目の serine 残基 (Ser1047) がリン酸化され、一過性のエンドサイトーシスが起ることを明らかにした。 一方、IL-1 β は肺傷害に関わる重要な炎症性サイトカインであり、その受容体である IL-1 受容体は TLR5 と同じファミリーを形成している。今回著者らは A549 細胞を用いて、肺胞上皮細胞における IL-1 β による EGFR 活性の制御と細胞形態変化における役割を検討した。			
2. 研究方法と結果 flagellin 刺激と同様に、IL-1 β 刺激により p38 MAP キナーゼと MAPKAPK2 の活性化、EGFR の Ser1047 の顕著なリン酸化が引き起こされることが免疫プロット法で認められた。両キナーゼの活性化と EGFR のリン酸化は 15~30 分間持続した。この EGFR リン酸化は、IL-1 受容体アンタゴニスト、p38 MAP キナーゼ阻害薬、MAPKAPK2 の活性化阻害薬により抑制された。また、IL-1 β 刺激による細胞膜 EGFR の減少と細胞内 EGFR の増加が細胞表面ピオチン化実験により示され、エンドサイトーシスが引き起こされたと考えられた。この細胞膜 EGFR 減少は刺激後 30 分にピークを示し、上記 EGFR リン酸化の時間経過と一致した。 加えて、30 時間の IL-1 β 刺激により TGF- β 1 による線維芽細胞様変化 (上皮間葉移行) が促進されることが、位相差顕微鏡観察と免疫プロットにおけるフィブロネクチンの増加と E-カドヘリンの減少により示された。			
3. 研究の意義と学術的水準 本研究により、A549 細胞における IL-1 β による EGFR のエンドサイトーシス誘導とその分子機構が明らかになった。加えて、IL-1 β が上皮間葉移行に関連することも示唆された。 以上、本研究の成果は、炎症後の肺線維化の制御機構の解明に繋がり得る、意義深く高い水準の知見であり、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。			

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。
3 *印は記入しないこと。

(別紙様式第8号)

最終試験結果の要旨

報告番号	*課程博第	号	氏名	中山 泉
論文審査委員	審査日	令和 2年 3月 5日		
	主査教授	荻谷 研一		
	副査教授	松下 正之		
	副査教授	岸本 英博		
(論文題目) Regulation of Epidermal Growth Factor Receptor Expression and Morphology of Lung Epithelial Cells by Interleukin-1 β (肺胞上皮細胞における IL-1 β による上皮成長因子受容体と細胞形態の制御)				
最終試験は口頭による公開討論によって行い、以下の点について確認した。				
<ol style="list-style-type: none"> 1. 提出論文の内容、意義について十分に把握していること。 2. 研究の背景、目的と方法について熟知していること。 3. 研究の結果について正しく理解していること。 4. 関連する国内外の研究を良く把握していること。 5. 研究成果の展望について確かな見識を有していること。 				
審査の結果、これらに関連する質問に対して十分満足する回答が得られたため、本学大学院博士課程を修了するに値すると判断し、最終試験は合格とした				

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
2 *印は記入しないこと。