

ふりがな氏名	みたに さき 三谷 早希
学位の種類	博士（歯学）
学位記番号	甲 第960号
学位授与の日付	令和5年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項に該当
学位論文題目	Sorting nexin 25 regulates C5a-induced nerve growth factor expression in macrophage-like J774.1 cells (ソーティングネキシン25はマクロファージ J774.1 細胞における C5a 誘導性神経成長因子の発現を調節する)
学位論文掲載誌	Journal of Osaka Dental University 第57巻 第1号 令和5年4月
論文調査委員	主査 百田 義弘 教授 副査 野崎 中成 教授 副査 井関 富雄 教授

論文内容要旨

補体カスケードは自然免疫の重要な要素の一つだが、そのメカニズムについては未だ不明な点が多い。神経成長因子 NGF は、Complement C5a 受容体 1 (C5aR1) の下流で作用するカスケードの重要な伝達物質として機能している。NGF は炎症性疼痛に深く関与することが知られているが、NGF が疼痛を惹起するメカニズムは不明な点が多い。マウスの足底部に C5a を注射すると疼痛行動を示し、また真皮マクロファージにおいて NGF 発現が亢進することが知られている。Sorting Nexin25 (SNX25) は、メンブレントラフィッキング、細胞内シグナル伝達、膜リモデリング、オルガネラ運動において重要な役割を果たすタンパク質ファミリーであり、その一部は免疫系にも寄与する。今回、マクロファージ細胞株 J774.1 を用いて SNX25 が C5a 誘導性の NGF 発現にどのように関わっているかを細胞レベルで検討した。J774.1 を C5a で処理すると、NGF および SNX25 の発現が亢進した。また、C5a 誘導性の NGF 発現は SNX25 siRNA によって減弱することがウエスタンブロット法で明らかになった。SNX25 欠損マウスでは C5a 誘導性の NGF 発現が減弱することを見出している。このことから、マクロファージにおける C5a 誘導性 NGF 発現は SNX25 のシグナル伝達を介して制御されていることが示唆される。

論文審査結果要旨

神経成長因子 NGF は、Complement C5a 受容体 1 (C5aR1) の下流で作用するカスケードの重要な伝達物質として機能しているが、NGF が疼痛を惹起するメカニズムは不明な点が多い。著者はこの

研究において SNX25 が C5a 誘導性の NGF 発現にどのように関わっているかを細胞レベルで検討している。また、SNX25 欠損マウスでは C5a 誘導性の NGF 発現が減弱することを明らかにしている。

以上、マクロファージにおける C5a 誘導性 NGF 発現は SNX25 のシグナル伝達を介して制御されていることを証明した点において、本論文は博士（歯学）の学位を授与するに値すると判定した。