

氏 名	しま おか たけ し 島 岡 猛 士
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2538 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	理 学 研 究 科 生 物 科 学 専 攻
学位論文題目	スカベンジャー受容体活性とケモカイン活性を有する SR-PSOX/ CXCL16 の自然免疫と獲得免疫における役割解析

論文調査委員 (主 査)
教 授 米 原 伸 教 授 永 田 和 広 教 授 宮 田 隆

論 文 内 容 の 要 旨

本学位論文「スカベンジャー受容体活性とケモカイン活性を有する SR-PSOX/CXCL16 の自然免疫と獲得免疫における役割解析」において、申請者は新規ヒト由来遺伝子 SR-PSOX を単離し、さらに SR-PSOX がマクロファージや樹状細胞 (DC) に発現して、スカベンジャー受容体活性を有することを示した。すなわち、申請者はホルポールエステル刺激したヒトマクロファージ様細胞株 THP-1 の cDNA ライブラリーを作成し、これよりスカベンジャー受容体リガンドの一種と考えられるフォスファチジルセリンをコートしたプレートに結合する分子の cDNA を発現クローニング法により単離し、SR-PSOX (scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized lipoprotein) と名付けた。さらに申請者は、SR-PSOX がマクロファージ、樹状細胞 (DC) に発現していること、SR-PSOX を発現させた細胞はフォスファチジルセリンだけでなく酸化ヒト低比重リポ蛋白質 (酸化 LDL: oxidized lipoprotein や細菌に対しても結合能を有し、細胞内に取り込むというスカベンジャー受容体活性を有することを示した。

一方、Matloubian らによってケモカイン受容体 CXCR6 を発現している活性化 T 細胞に対して細胞遊走活性を有する分子として、ヒト細胞膜結合型ケモカイン CXCL16 が報告された。驚くべきことにこの CXCL16 と SR-PSOX は同じアミノ酸をコードしていた。この報告をふまえ、申請者は可溶化した SR-PSOX が CXCR6 発現細胞に対して細胞遊走活性を有することを確認しただけでなく、膜結合型 SR-PSOX が CXCR6 発現細胞の接着に参与する活性を持つことを示した。さらに申請者は、SR-PSOX のスカベンジャー受容体活性やケモカイン活性が酸化 LDL などのスカベンジャー受容体リガンドで阻害されることを示した。また、SR-PSOX のケモカインドメインに存在する塩基性アミノ酸をアラニンに置換した変異型 SR-PSOX/CXCL16 を作成し、これらの生理活性を解析したところ、これらの変異体ではスカベンジャー受容体活性とケモカイン活性が同じように損なわれていることを明らかにした。これらの結果から、SR-PSOX のスカベンジャー受容体活性とケモカイン活性を担う分子内部位は近接して存在していることが示唆された。

申請者が本論文においてクローニングした新規スカベンジャー受容体 SR-PSOX は、スカベンジャー受容体活性とケモカイン活性という異なった生物活性を有するという今までに知られていない新しい分子であることが明らかとなった。また SR-PSOX/CXCL16 は抗原提示細胞である DC やマクロファージにおいて細菌受容体活性 (自然免疫に重要) を示すと同時に、活性化 T 細胞や NKT 細胞に対する細胞遊走活性と接着活性 (獲得免疫に重要) を示し、自然免疫と獲得免疫の両面で機能する新規分子であることが判明した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

初期の動脈硬化病変には血管内皮下で局在的に集まっているマクロファージ由来の泡沫細胞がみられる。末梢血中の単球由来のマクロファージがスカベンジャー受容体を介して酸化された LDL を認識し取り込むことによって泡沫化し、泡沫細胞が形成される。申請者はホスファチジルセリンコートプレートに結合能を有する遺伝子を単離し、SR-PSOX

(scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized lipoprotein) と名付けた。申請者はさらに SR-PSOX がマクロファージに発現し、SR-PSOX 発現細胞が酸化 LDL に対して結合能を有し細胞内に取り込むというスカベンジャー受容体活性を有することを示した。マクロファージが酸化 LDL を取り込み泡沫化するという動脈硬化初期病変形成に必須の現象に対する分子メカニズムの一端を解明する研究につながる可能性があり、興味深い。

さらに申請者は SR-PSOX 発現細胞が細菌を認識し取り込むという活性を有することを示し、特に樹状細胞での細菌貪食に SR-PSOX が関与することを示唆した。樹状細胞は細菌抗原を T 細胞に抗原提示する重要な細胞だと考えられている。樹状細胞が細菌抗原を T 細胞に抗原提示する際に細菌を認識し取り込むという現象が必須であることを考慮すると、樹状細胞による細菌認識と貪食に SR-PSOX が直接関与することを申請者が示したことは免疫学的に重要な意味が存在する。

CXC ケモカインファミリーに属する細胞膜結合型ケモカインである CXCL16 は、ケモカイン受容体 CXCR6 を発現する活性化 T 細胞に細胞遊走活性を有する分子として報告された。この CXCL16 と SR-PSOX が同じ遺伝子であることが判明したが、申請者は SR-PSOX のスカベンジャー受容体活性やケモカイン活性が酸化 LDL などのスカベンジャー受容体リガンドで阻害されることを示した。また、SR-PSOX のケモカインドメインに存在する塩基性アミノ酸をアラニンに置換した変異型 SR-PSOX/CXCL16 を作成し、これらの生理活性を解析することによって、これらの変異体ではスカベンジャー受容体活性とケモカイン活性が同じように損なわれていることも示した。これらの結果はケモカインとスカベンジャー受容体という二つの異なった生物活性を有する SR-PSOX/CXCL16 の各種分子（酸化 LDL, 細菌, CXCR6）への結合部位が SR-PSOX のケモカインドメインのほぼ同じ部位を用いて行われていることを示し、ケモカインとスカベンジャー受容体の構造的な関係だけでなく、進化的な相関関係を明らかにできる可能性があり、興味深い。

よって、博士（理学）の学位論文として価値あるものと認め、博士（理学）の学位を認定する。論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。