

## Characterization of the Receptors for Mycobacterial Cord Factor in Guinea Pig

豊永, 憲司

<https://doi.org/10.15017/1441127>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名：豊永 憲司

論文題名：Characterization of the Receptors for Mycobacterial Cord Factor in Guinea Pig

(モルモットにおける結核菌コードファクター受容体の機能解析)

区 分：甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

コードファクター（トレハロースジミコール酸）は結核菌特有の糖脂質であり、強い免疫賦活作用を有することが知られている。我々は、コードファクターの受容体として、macrophage inducible C-type lectin (Mincle) と macrophage C-type lectin (MCL) という二つの C 型レクチン受容体を同定し、その欠損マウスを用いて、コードファクターによる免疫応答の活性化機序を明らかにしてきた。しかし、マウスと異なり、ヒトでは糖脂質抗原が T 細胞に提示される機構が高度に発達しており、ヒトでの抗結核菌応答の分子機序を解明するには、より適したモデル動物での解析が必須である。モルモット (guinea pig) は、ヒトと類似した糖脂質抗原提示機構を有したげっ歯類であり、抗結核薬やワクチンの前臨床試験モデルに用いられているが、結核菌由来糖脂質を直接認識する分子は不明である。こうした背景から、本研究ではモルモットにおけるコードファクター認識分子を明らかにすることを目的とした。報告されているモルモットの部分断片配列情報を参考にプライマーを設計し、PCR 法によりモルモット Mincle (gpMincle) の cDNA を単離した。gpMincle の一次配列はヒトやマウスの Mincle と高い相同性を示し、この cDNA をレポーター細胞に導入すると、コードファクター反応性を付与できた。その一方で、gpMCL は終止コドンの挿入により糖認識領域を欠失しており、コードファクターには結合しなかった。gpMincle 発現細胞を Mincle 欠損マウスに免疫し、gpMincle に対するモノクローナル抗体を樹立した。この抗体で、モルモット腹腔マクロファージを染色したところ、コードファクターの刺激に伴って gpMincle の発現が誘導されることが示された。本抗体は gpMincle とコードファクターの阻害活性を有していたが、マクロファージへの *in vitro* 結核菌弱毒株 (BCG) 感染実験時に添加すると、TNF 産生が顕著に抑制された。以上の結果から、モルモットでは Mincle のみがコードファクター受容体として機能しており、結核菌感染における炎症性サイトカイン産生において中心的な役割を担っていることが明らかとなった。