

## 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

## 論文審査の結果の要旨

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。申請者のグループは、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、抗結核菌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。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについてもほぼ適切な解答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格とした。