

C-type Lectin Receptor Dectin-2 Binds to an Endogenous Protein β -Glucuronidase on Dendritic Cells

森, 大輝

<https://doi.org/10.15017/1806897>

出版情報：九州大学, 2016, 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：森 大輝

論 文 名：C-type Lectin Receptor Dectin-2 Binds to an Endogenous Protein β -Glucuronidase on Dendritic Cells

(C型レクチン受容体 Dectin-2 は内在性に樹状細胞に発現する β -glucuronidase と結合する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

自然免疫応答は Toll 様受容体、NOD 様受容体、RIG 様受容体、C 型レクチン受容体といったパターン認識受容体によって惹起される。多くの C 型レクチン受容体はマクロファージなどのミエロイド系細胞に発現し、外来病原菌由来分子を認識する。一方、異常自己の認識に寄与することも報告されているが、内因性リガンドの同定は遅れている。C 型レクチン受容体 Dectin-2 は病原体由来 α -マンナンを認識するが、内在性リガンドに関する報告はない。そこで、リガンドの認識を GFP の発現でモニターできるレポーター細胞を作製し、様々な細胞と共培養したところ、骨髄由来樹状細胞共存下で強く GFP 発現が誘導されることを見出した。このレポーター活性は、高濃度のマンノースの添加及び Dectin-2 のマンノース結合配列への変異の導入によって消失した。次に、Dectin-2 と結合する分子を同定するため、ヒト免疫グロブリンの Fc 領域と Dectin-2 の細胞外領域を融合させたキメラタンパク質を作製し結合する分子を精製した。すると、70 kDa 付近に Dectin-2 に特異的に結合する分子の存在が示唆され、質量分析法によってこの分子が β -glucuronidase であることが判明した。HEK293T 細胞に強制発現させた β -glucuronidase でも、Dectin-2 と結合することを証明し、この結合は β -glucuronidase に存在する N 型糖鎖修飾配列に変異を導入すると顕著に低下した。また、マクロファージ細胞株で β -glucuronidase を強制発現させることで、Dectin-2 レポーター細胞の活性が増大した。以上の結果より、Dectin-2 は内在性リガンドの一つとして β -glucuronidase を認識することが明らかとなり、C 型レクチン受容体が内在性タンパク質の糖鎖の状態をモニターし、異常な自己細胞の感知に寄与している可能性が強く示唆された。