

Dectin-1 intracellular domain determines species-specific ligand spectrum by modulating receptor sensitivity

高野, 智嗣

<https://doi.org/10.15017/1931824>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 課程博士

バージョン：

権利関係：© 2017 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.



氏 名：高野 智嗣

論 文 名：Dectin-1 intracellular domain determines species-specific ligand spectrum by modulating receptor sensitivity

(Dectin-1 による種特異的リガンド認識特性の決定機構に関する研究)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

微生物に含まれる特有の多糖類の多くは自然免疫受容体に認識され、免疫応答を修飾することが知られているが、その全貌は明らかではない。C型レクチン受容体は一般に多糖、糖脂質を認識する自然免疫受容体として近年多くのファミリー分子の機能が明らかにされてきた。本研究では、まず、多糖類を認識する新規レクチン受容体を探索する目的でレクチン受容体レポーター細胞ライブラリーを作成してスクリーニングを行った。その結果、フコース多量体として知られる Fucan、並びに低分子 β -グルカンがヒト活性化型レクチン受容体 Dectin-1 (Dendritic cell-associated C-type lectin 1) を発現する細胞を特異的に活性化すること、また一方でマウス Dectin-1 発現細胞は全く活性化しないことが明らかとなった。ヒト、マウス Dectin-1 の各ドメインを相互に置換した様々なヒト-マウスキメラ受容体を作成してその責任領域の検討を行ったところ、マウス Dectin-1 細胞外領域はヒト同様遜色ないリガンド結合能を有するが、マウス Dectin-1 細胞内領域がリガンド不応答性を決定していることが明らかとなった。さらに、細胞内領域の点変異体の解析より、マウス Dectin-1 の N 末端に存在する 2 アミノ酸 (Lys^2 、 Ser^5) が低分子 β -グルカンへの反応性低下に重要であり、ヒトではこれらのアミノ酸を置換させることでこの作用を解除し、高感受性に寄与していることが示唆された。同様に、ラット Dectin-1 は、これら 2 アミノ酸を含む領域を欠失することで高感受性を獲得していることも判明した。

以上の結果から Dectin-1 のリガンド反応性は種間で大きく異なることが明らかとなり、その調節は細胞内領域の限られたアミノ酸残基が担っていることが示唆された。細菌、真菌、藻類などを広く認識する Dectin-1 が、種特有のリガンド感受性を獲得することで外界に適応してきた過程を示唆する知見とも考えられる。一方、現在進行しているマウスデータに基づく Dectin-1 アンタゴニストの臨床応用研究は、今後種間のリガンド特性の差を十分考慮して推進する必要性が示唆された。