

## 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.

(別紙様式2)

氏名	高野 智嗣			
論文名	Dectin-1 intracellular domain determines species-specific ligand spectrum by modulating receptor sensitivity			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	林 哲也
	副査	九州大学	教授	馬場 義裕
	副査	九州大学	教授	小野 悦郎

### 論文審査の結果の要旨

微生物に含まれる特有の多糖類は自然免疫受容体に認識され、免疫応答を修飾する。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が明らかにされてきたが、その全貌は明らかではない。

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、低分子 $\beta$ -グルカンがヒトの 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、一方でマウス Dectin-1 発現細胞は全く活性化しないことを明らかにした。続いて申請者は、ヒトとマウス Dectin-1 の各ドメインを相互に置換した様々なキメラ受容体を作成して、その責任領域の検討を行い、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にした。さらに、細胞内領域の点変異体の解析により、マウス Dectin-1 の N 末端に存在する 2 つのアミノ酸残基 (Lys<sup>2</sup>、Ser<sup>5</sup>) が低分子 $\beta$ -グルカンへの不応答性に重要であり、これらのアミノ酸を置換することでこの不応答性を解除されることを示した。また、ラット Dectin-1 では、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明らかにした。

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、また、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明らかとなり、現在進められ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等は、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。これらの結果は、C型レクチン受容体とその臨床応用に関する研究において重要な知見であり、意義あるものと考えられた。

本論文について、各調査委員より、専門的立場から論文内容に関連した事項について種々の質問を行ったが、おおむね満足すべき回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、最終試験は合格であると決定した。