

Cholesterol sulfate is a DOCK2 inhibitor that mediates tissue-specific immune evasion in the eye

櫻井, 哲哉

<https://hdl.handle.net/2324/4060039>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © The Authors

氏 名：櫻井 哲哉

論 文 名：Cholesterol sulfate is a DOCK2 inhibitor that mediates tissue-specific immune evasion in the eye

(コレステロール硫酸は DOCK2 の内因性阻害物質として機能し、眼の免疫回避環境の形成に寄与している)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

免疫応答は感染から生体を守るために進化した必須の防御機構であるが、一方過剰な免疫応答は常に組織を障害する可能性を孕んでいる。そのため、眼をはじめ、ある種の生体組織や器官には、局所的に免疫を抑制する機構が備わっていることが知られている。Dedicator of cytokinesis protein 2 (DOCK2)は、Rac 特異的なグアニンヌクレオチド交換因子(guanine nucleotide exchange factor; GEF)であり、その発現は造血細胞に限局している。DOCK2 は白血球の遊走や活性化に必須の分子で、免疫監視機構に重要な役割を演じており、その変異はヒトにおいて重篤な免疫不全症を引き起こす。今回私達は、DOCK2 を介した Rac 活性化及び白血球の遊走が、コレステロール硫酸(Cholesterol Sulfate; CS)により顕著に阻害されることを見出した。一方、このような阻害効果は、コレステロールや他の硫酸化ステロイドでは認められなかった。実際、CS は DOCK2 の触媒ドメインに結合し、GEF 活性を抑制した。質量分析計を用いた定量解析の結果、CS は涙に脂質を供給する腺組織であるハーダー腺で最も大量に産生されることが明らかになった。コレステロールの硫酸化は主として SULT2B1b という硫酸基転移酵素と、より活性の弱い SULT2B1a によって担われており、この 2 つは同一遺伝子から選択的スプライシングで形成される。私達は、*Sult2B1* 遺伝子を欠損したマウスを用いて、CS の産生が無いと、紫外線や抗原により誘導される免疫細胞の浸潤を伴う眼内炎症が亢進し、それが CS を点眼することにより抑制されることを示した。以上のことから、CS は生体に存在する DOCK2 の内因性阻害物質であり、眼における免疫回避環境の形成に寄与していることが明らかとなった。